TRAIAN CIUCĂ

VULVOVAGINITELE

EDITURA MEDICALĂ

Dr. TRAIAN CIUCĂ

VULVO-VAGINITELE

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI – 1986

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Vulvo-vaginita constituie afecțiunea pentru care ginecologul este cel mai frecvent consultat, 1/3 din bolnavele prezentate la consultație acuzînd simptome legate de infecțiile vulvo-vaginale ; la una din întrebările obligatorii pe care medicul le pune fiecărei bolnave prezentate în cabinetul de ginecologie „dacă au sau nu scurgere vaginală", jumătate răspund afirmativ.

Infecțiile vulvare și vaginale nu sînt aproape niciodată izolate numai la vulvă sau vagin, ci ele coexistă, avînd aceeași etiologie, aceeași patogenie și același tratament. Din aceste motive le vom discuta împreună.

Perfecționarea tehnicilor de laborator aduce proba diversității etiologice. Vulvo-vaginitele pot fi de origine microbiană (determinate de numeroși germeni aerobi sau anaerobi), de origine micotică sau parazitară, legate de prezența micoplasmelor, chlamidiilor și virusurilor, la care se adaugă vaginite de origine încă necunoscută, cea emfizematoasă. Etiologia mixtă este frecvent constatată. Datorită acestei diversități etiologice, infecțiile vaginale înglobează aspecte multiple, de importanță deosebită pentru patologie.

În primul rînd, dacă aceste boli au existat probabil din antichitate, extinderea lor, modul lor de transmitere și consecințele lor clinice sînt mai corect apreciate, grație progreselor tehnicilor de laborator.

În al doilea rînd în timp ce cervico-vaginita gonococică a devenit hiperendemică în întreaga lume și alte infecții vaginale sînt endemice, chiar hiperendemice. Mărirea incidenței infecțiilor transmise pe cale sexuală este dată de Chlamydia trachomatis și de virusul herpetic, fapt evident pe plan clinic în America de Nord și Europa și mult mai puțin în restul lumii, datorită posibilităților mai reduse de diagnostic. Patologia vaginală s-a îmbogățit pe măsură ce au apărut agenți noi, transmiși sau nu sexual, în colpoecosistem, ca virusul hepatitei B, citomegalovirusul, streptococul din grupa B și unii agenți patogeni intestinali.

În al treilea rînd, interesul din ce în ce mai mare pentru această afecțiune și îmbunătățirea metodelor de diagnostic, a determinat o

cunoaștere mai bună a consecințelor acestei maladii.

Cele mai multe afecțiuni ale organelor genitale sînt complicații ale vulvo-vaginitelor ; inflamațiile pelviene, afecțiuni urinare, afecțiuni ale pielii din regiunea perineală ; influența vaginitelor asupra fecundității, asupra sănătății gravidei, fătului și nou-născutului este enormă, patologia perinatală fiind determinată în cea mai mare măsură de vulvo-vaginite. Dacă adăugăm și faptul că biocenoza vaginală poate juca un rol în determinarea neoplasmului vaginal și de col uterin și faptul că este cea mai frecentă afecțiune ginecologică, putem afirma că vulvo-vaginita ocupă un loc de frunte între afecțiunile aparatului genital. Sînt din ce în ce mai puțini medici care consideră că inflamația vaginului și vulvei este o problemă medicală minoră.

Această diversitate mare a etiologiei vulvo-vaginitelor și acest mare număr de complicații obligă medicul la efectuarea unui examen amănunțit, foarte complex, în fiecare caz.

Istoricul este uneori de o importanță deosebită, multe vulvo-vaginite fiind considerate cu transmitere sexuală. Anamneza trebuie să precizeze abundența, mirosul și aspectul secreției, importanța simptomelor (prurit vulvar sau vaginal, disuria, dispareunia etc.) relația tulburărilor cu ciclul menstrual etc.

Examenul local efectuat la cel puțin 12 ore după toaleta externă și la 3 zile după introducerea de ovule în vagin, poate constata edem vulvar, eritem local, modificări la nivelul meatului uretral și al orificiilor glandelor Skene și Bartholin.

Examenul obligatoriu cu speculul precizează starea colului, a peretelui vaginal și caracterul scurgerilor.

Examenul bacteriologic, de cele mai multe ori pune diagnosticul etiologic. Examenul direct extemporaneu se impune înaintea oricărui examen de laborator, pentru ginecolog fiind metoda cea mai utilă de investigație, cu valoare de neînlocuit. Examenul care furnizează clinicianului date de prim ordin, trebuie efectuat de ginecolog, în prezența bolnavului, ca o parte a examenului genital. Rar se recurge la culturi. În laboratoare bine utilate, în cazurile care nu răspund la tratament sau în scop de cercetare se pot face concomitent însămînțări pe medii aerobe și anaerobe, pe medii speciale pentru identificarea unui anumit germene (pentru gonococ de exemplu), pe medii pentru micoplasme și chlamidii, examene micologice și parazitologice, examene serologice etc.

Tactul vaginal la adulte și rectal la fetițe este obligatoriu.

Pentru a înțelege patologicul este necesară cunoașterea colpoecosistemului, a biotopului și biocenozei vaginale normale. Tipul de microorganisme care constituie „flora normală" este destul de divers, variind de la o persoană la alta sau chiar la aceeași persoană în timpul ciclului. Biocenoza normală variază cu vîrsta, cu factorii alimentari, cu starea hormonală, cu activitatea sexuală, cu deprinderile igienice, cu medicamentele folosite, cu sănătatea în general. Există „un tip" de conținut vaginal normal cu pH $< 5,0$ cu mucus clar, cu celule epiteliale, fără leucocite sau în număr mic, conținutul vaginal trebuind să rămînă cantonat în

Scanned with OKEN Scanner

vagin (acest aspect este „normal" numai între menarhă și menopauză).

Următoarele greșeli duc sigur la un eșec terapeutic : 1. Diagnosticul bazat numai pe aparența scurgerii ; 2. Diagnosticul și tratamentul prin telefon ; 3. Tratamente empirice cu medicamente bune la toate ; 4. Netratarea partenerului ; 5. Neinspectarea vulvei, vaginului și colului ; 6. Tratamentul bazat numai pe frotiul Papanicolaou care evidențiază o infecție.

Transformările biocenozei vaginale care au ca urmare apariția vulvo-vaginitelor, se pot produce în două feluri : a) prin schimbarea relațiilor dintre speciile componente și b) prin schimbarea condițiilor abiotice și implicit a relațiilor microorganismelor cu mediul abiotic.

I. Apariția în biocenoză a unor specii noi pot să nu producă decît modificări neesențiale în biocenoză, pot determina schimbări mici sau transformări radicale (ca în majoritatea vaginitelor) sau chiar catastrofale (ca în gonoree la fetițe și la femei în menopauză) pentru unele specii.

II. Al doilea mecanism prin care se produc vulvo-vaginite este prin variația condițiilor abiotice din ecosistem, care în mod direct sau indirect pot favoriza sau defavoriza o specie sau alta. Modificarea factorilor abiotici duce de cele mai multe ori la transformări profunde în biocenoza vaginală, ca, de exemplu, lipsa estrogenilor la femei în climax, creșterea glicogenului la femei cu diabet etc.

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINSUL

1. **Istoricul vulvo-vaginitelor – 11**
   1.1. Vaginitele în antichitate – **11**
   1.2. Considerații ale autorilor occidentali între anii 1800–1900 despre vulvo-vaginite – **12**
   1.3. Tratamentul popular al leucoreilor – **15**
   1.4. Vulvo-vaginitele în primele lucrări apărute în țara noastră înainte de 1900 – **20**

2. **Colpoecosistemul – 23**
   2.1. Componentele conținutului vaginal – **24**
   2.2. Compoziția fluidului vaginal – **25**
   2.3. Mirosul vaginului – **26**
   2.4. Colpobiocenoza – **27**
   2.5. Structura ecosistemului – **32**
      2.5.1. Funcția energetică – **32**
      2.5.2. Circuitul substanțelor – **33**
      2.5.3. Funcția de autocontrol – **35**
   2.6. Acțiunea biotopului asupra microorganismelor – **36**
   2.7. Trăsăturile biocenozei – **37**
      2.7.1. Dominanța – **37**
      2.7.2. Fidelitatea – **37**
      2.7.3. Relații interspecifice – **38**
      2.7.4. Comensalismul – **38**
      2.7.5. Cooperarea – **39**
      2.7.6. Competiția – **39**
      2.7.7. Amensalismul – **40**
      2.7.8. Neutralismul – **40**
   2.8. Modificările biocenozei – **40**
      2.8.1. Schimbări aritmice – **41**
      2.8.2. Schimbări ritmice – **42**
      2.8.3. Schimbări succesive – **43**
   2.9. Acțiunea biocenozei asupra biotopului – **44**
      2.9.1. Dezvoltarea simptomelor – **47**
      2.9.2. Modificările biotopului sub acțiunea biocenozei – **47**
   2.10. Relațiile microorganismelor din colpoecosistem cu nișele învecinate – **48**
      2.10.1. Biocenoza vaginală și uretrală – **48**
      2.10.2. Biocenoza vaginală și a colului – **49**
      2.10.3. Biocenoza vaginală și a uterului – **50**

Scanned with OKEN Scanner

2.10.4. Biocenoza vaginală și cea intestinală – 51
2.10.5. Biocenoza vaginală și glandele Bartholin și Skene – 51

3. **Vulvo-vaginita gonococică – 53**

3.1. Etiologie – 53
3.2. Epidemiologie – 57
3.2.1. Frecvența gonoreei – 58
3.3. Patogenie – 61
3.4. Manifestări clinice – 63
3.5. Diagnostic – 65
3.5.1. Vulvo-vaginita cu Neisseria meningitidis – 69
3.6. Complicații – 69
3.7. Tratament – 75
3.7.1. Măsurile igieno-dietetice – 83
3.8. Vaginita postgonococică – 84
3.9. Profilaxia gonoreei – 85
3.9.1. Metode individuale – 85
3.9.2. Profilaxia socială – 86
3.10. Erori în diagnosticul și tratamentul gonoreei – 87

4. **Trichomonaza uro-genitală – 90**

4.1. Etiologie – 91
4.2. Patogenia – 93
4.3. Epidemiologie – 97
4.3.1. Frecvența trichomonazei – 101
4.4. Manifestări clinice – 105
4.5. Diagnostic – 111
4.6. Complicații – 117
4.7. Tratament – 119
4.7.1. Tratamentul balnear – 129
4.8. Imunitatea în trichomonază – 131
4.9. Formele rotunde de Trichomonas vaginalis – 132
4.9.1. Trichomonaza genito-urinară cu forme rotunde – 137
4.10. Erori în diagnosticul și tratamentul trichomonazei – 138
4.11. Vaginite parazitare mai rar întîlnite – 139
4.11.1. Vaginita amibiană – 140
4.11.2. Schitosomiaza vulvo-vaginală – 141

5. **Candidoza vulvo-vaginală – 143**

5.1. Etiologie – 143
5.2. Epidemiologie – 146
5.2.1. Frecvența – 147
5.3. Patogenie – 148
5.4. Manifestări clinice – 158
5.5. Diagnostic – 160
5.6. Complicații – 165
5.7. Tratament – 166
5.8. Erori în diagnostic și tratament – 175
5.9. Candidoza vulvo-vaginală în timpul sarcinii – 176
5.10. Candidoza neonatală – 178
5.11. Torulopsis glabrata – 179

6. **Tuberculoza vulvo-vaginală – 182**

6.1. Tuberculoza vulvară – 182
6.2. Tuberculoza vaginală – 183

Scanned with OKEN Scanner

7. **Vulvo-vaginita chlamidiană – 184**

7.1. Etiologie – **184**
7.2. Epidemiologie – **186**
7.2.1. Frecvenţa – **187**
7.3. Manifestări clinice – **187**
7.4. Diagnostic – **189**
7.5. Complicaţii – **189**
7.6. Tratament – **192**

8. **Vulvo-vaginita rickettsiană – 194**

9. **Vaginita cu micoplasme – 195**

9.1. Etiologie – **195**
9.2. Epidemiologie – **196**
9.2.1. Frecvenţa – **197**
9.3. Manifestări clinice – **198**
9.4. Imunitatea – **198**
9.5. Diagnostic – **199**
9.6. Complicaţii – **199**
9.7. Tratament – **201**

10. **Infecţii vaginale virale – 202**

10.1. Vulvo-vaginita herpetică – **202**
10.1.1. Etiologie – **203**
10.1.2. Epidemiologie – **205**
10.1.3. Patogenie – **206**
10.1.4. Manifestări clinice – **206**
10.1.4.1. Herpesul în cursul sarcinii – **209**
10.1.4.2. Infecţia congenitală şi neonatală – **210**
10.1.5. Diagnostic – **213**
10.1.6. Tratament – **214**
10.2. Vulvo-vaginita cu herpesul Zoster – **215**
10.3. Infestarea vaginală cu virusul citomegalic – **216**
10.4. Infestarea vaginală cu virusul Epstein-Barr – **218**
10.5. Vulvo-vaginita cu Molluscum contagiosum – **218**
10.6. Vulvo-vaginita cu virusul vaccinului antivariolic – **219**
10.7. Infestarea vaginului cu Enterovirusuri – **220**
10.8. Vegetaţiile veneriene – **221**
10.9. Infestarea vaginului cu virusul hepatitei – **224**

11. **Vaginitele nespecifice – 266**

11.1. Etiologie – **226**
11.2. Patogenie – **229**
11.3. Manifestări clinice – **234**
11.4. Diagnostic – **235**
11.4.1. Ulceraţii genitale (diagnostic diferenţial) – **240**
11.4.2. Cervicita şi endocervicita – **242**
11.5. Complicaţii – **244**
11.6. Tratament – **249**
11.6.1. Tratamentul balnear – **266**
11.7. Erori în diagnostic şi tratament – **267**
11.8. Vaginita cu spirochete – **269**
11.9. Vaginita cu Leptotrix vaginalis – **270**
11.10. Vaginite determinate de dispozitive intrauterine – **271**
11.11. Acţiunea tampoanelor vaginale asupra colpoecosistemului – **272**
11.12. Leucoreea fără substrat infecţios – **275**

Scanned with OKEN Scanner

12. **Vulvo-vaginita la fetițe – 277**

12.1. Ecosistemul vaginal la fetițe – **277**
12.2. Examenul genital – **280**
12.3. Examenul cito-biocenotic – **284**
12.4. Vulvo-vaginitele nespecifice – **285**
12.5. Vulvo-vaginitele specifice – **292**
12.5.1. Vulvo-vaginita gonococică – **292**
12.5.2. Candidoza vulvo-vaginală – **294**
12.5.3. Trichomonaza uro-genitală – **295**
12.6. Vulvo-vaginitele secundare – **296**
12.6.1. Exocervicita – **296**
12.6.2. Vaginite determinate de corpi străini în vagin – **297**
12.6.3. Oxiuroza vaginală – **304**
12.7. Erori în diagnostic și tratament – **305**

13. **Vulvo-vaginita atrofică – 308**

14. **Vaginita emfizematoasă – 310**

15. **Vulvo-vaginita alergică – 313**

16. **Bartholinita și schenita – 316**

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

1

ISTORICUL VULVO-VAGINITELOR

1.1. Vaginitele în antichitate

Vulvo-vaginitele întîlnite în toate climatele au preocupat pe medicii din cele mai vechi timpuri, mai puțin însă decît alte afecțiuni, aceasta pînă în ultimii 20 de ani. Bartholomeus Montagna, fost profesor la Padua (mort în 1470) scria că „fluorus albus" este atît de frecventă, încît este prezentă la mai mult de jumătate din femei. El își exprimă mirarea și părerea de rău că marii medici ai istoriei, care l-au precedat, nu s-au preocupat de această importantă problemă, atît de frecventă și atît de greu vindecabilă.

De la Herodot (484 î.e.n.), aflăm că „Babilonienii, Asirienii și, după ei, Egiptenii" (Crăiniceanu Gh., 1907) „aveau obiceiul de a expune bolnavii în drumul mare spre a-și da fiecare trecător sfatul său de lecuire, după tradiție sau după pățanie și, astfel se lățeau cunoștințele de acest soiu. Aceste cunoștințe vagi și dibuitoare urmară mai tîrziu a fi monopolizate de preoți, care, în vechime, erau în ochii lumii ca oameni de știință atît în India, Egipt și Arabia, cît apoi și la Romani ; ei lecuiau pe bolnavi în temple și ziceau că darul de a vindeca îl au de la zei". Preoții reținеau „leacurile tămăduitoare" inclusiv pentru vaginite și le recomandau și altora. Scrierile Babiloniene găsite de sir Anstrid Henry Layard (1949) pe locul vechiului oraș Ninive se referă pe larg la bolile vaginului și la scurgerile vaginale.

„*La Greci*, cu 1 200 de ani înaintea erei noastre, Esculap avea mai multe temple la care alergau bolnavii pentru a se căuta ; ei dormeau în templu, după ce fuseseră pregătiți prin post, ungeri, afumături etc. ; aici se arăta în vis bolnavului sau preotului leacul fiecărei boale. Cei vindecați puneau apoi pe pereții templelor tot felul de inscripții și indicații de leacuri, cu care s-au vindecat".

„Temeiul în medicina antică, însă, derivă de la *Ipocrat* (460–377 î.e.n.), care a practicat în Asia mică, Tesalia, Atena, Tracia și Macedonia. Litera-

tura medicală anterioară lui a dispărut încît cărţile ipocratice sînt cele mai vechi ce le avem. Se crede că o mare parte din preceptele sale sînt luate din inscripţiile de prin temple". „Tratatul bolilor femeilor" din colecţia hipocratică scrie despre „emisiunea sămînţei, fără voluptate care se însoţeşte de epuizare şi aduce sterilitate". Se descriu diferite forme de scurgeri albe care sînt împărţite după culoare, consistenţa lichidului şi fenomenele concomitente. La multe femei el semnalează o stare cloruro-anemică, caracterizată prin paloare şi umflarea cartilajelor. Hipocrate, în opera Omnia Tom I libr. XXIV vorbeşte despre catarul organelor genitale feminine. Cartea începe cu cuvintele rămase celebre „Fluxus albus, fluxus mulieribus".

În secolele următoare autorii *(Galien, Archigene şi Soranus din Aetius)* admit două feluri de leucorei : una în scurgerea, considerată ca provenind din uter, este subţire, abundentă, variind de la roşietică la albă şi la albverzuie, după umoarea care predomină ; aceasta este reumatismul uterului sau „fluxus mulieribus" ; a doua, în care materia eliminată provine din întregul corp, este mai vîscoasă, mai puţin abundentă ; aceasta este gonoreea sau scurgerea de spermă la femeie, care oboseşte mai mult economia organismului decît forma precedentă".

Romanii foloseau medicina populară. Dintre medicii Romei cel mai celebru a fost Celsus (30 î.e.n. – 38 e.n.), primul care a scris în limba latină, pînă la el medicii scriind în limba greacă. În „De re medica" studiază pruritul şi leucoreea vaginală. Altă celebritate la romani a fost mai tîrziu Galenus (131–201) care vorbeşte de scurgeri vaginale care pot fi şi fără inflamaţie. El consideră că, prin această scurgere, se produce o curăţire, o purificare a vaginului.

În timpul *evului mediu* nu s-au produs modificări substanţiale ale acestor idei care au început să se dezvolte numai după renaştere.

Cînd sifilisul, după marea explozie de la sfîrşitul secolului cincisprezece, a atras atenţia medicilor asupra scurgerilor aparatului genital, numele de gonoree a fost rezervat scurgerilor apărute după un contact sexual, iar cel de flux alb sau flori albe a rămas pentru simplele catare utero-vaginale.

1.2. Consideraţii ale autorilor occidentali între anii 1800-1900 despre vulvo-vaginite

Înainte de anul 1900, leucoreea era considerată un flux patologic produs prin creşterea şi alterarea secreţiilor normale ale aparatului genital al femeii ; orice scurgere lichidă, prin vagin, în afară de sînge, era considerată flux alb (Dictionnaire encyclopédique des Sciences Médicales, Paris, 1876).

Leucoreile erau împărţite în falsa leucoree şi leucoree propriu-zisă (Duncan, 1860). *Falsa leucoree* provenea din organe foarte diferite, putînd fi determinată de prezenţa corpilor străini (ca, de exemplu, un pesar aşezat în vagin sau în uter) sau prin dezvoltarea unor leziuni organice mai mult

Scanned with OKEN Scanner

sau mai puțin grave (polipi, tumori fibroase, tumori maligne, tuberculoză uterină etc.). Acestea determină o hipersecreție care duce la supurație. *Leucoreea propriu-zisă* este, de obicei, simptomatică reprezentînd, ca și hemoragia, un simptom al unei boli (ca vulvită, vaginită, endometrită). Aceasta poate persista, însă, și după vindecarea maladiei care a produs-o și atunci ea reclamă singură un tratament.

Alți autori (Valleix, 1861) împart leucoreea în idiopatică și simptomatică. *Leucoreea idiopatică* este un simptom al alterărilor foarte diverse ale mucoasei vaginale, ale uterului sau anexelor ; unii medici (Blatin, 1801 ; Nivet, 1842) îi atribuie o importanță exagerată, considerînd că ea condensează toată patologia uterului ; majoritate autorilor însă (Langean, 1838 ; Lisfranc, 1842 ; Valleix, 1861) o admit ca o stare patologică caracterizată prin hipersecreția mucoaselor genitale ; aceasta nu presupune, după autorii citați, că „hipersecreția este dată de un grad de iritație sau congestie a mucoasei ; ea este favorizată de o slăbiciune mai mult decît de o vitalitate crescută a mucoasei". Femeile cu temperament limfatic, slabe și delicate, prezintă mai frecvent leucoree. Cauza scugerilor albe poate fi „o perversiune a circulației sau a inervației, un pic de congestie sau o excitație particulară". *Leucoreea simptomatică* este de natură diversă, maladia care determină leucoreea putînd fi acută sau cronică, generală sau locală sau nediatezică. Printre cauzele generale sau diatezice se semnalează artrozele, reumatismele, scrofuloza. Printre cauzele locale sînt descrise iritațiile sexuale, inflamațiile organelor genitale și, mai ales, cele ale mucoaselor, catarul particular al uterului, blenoragia (Guérin, 1846).

În jurul anului 1850, autorii împart leucoreea după proveniență, limitînd-o la vulvă, la vagin sau numai la uter sau interesînd simultan cele trei organe. Inflamația se poate întinde la trompe și la ovar. *Leucoreea vulvară* este frecventă la fetițele scrofuloase și cu pecingine (Martin și Léger, 1842). Ea coexistă sau alterează cu cruste ale capului, impetigo, eczemă și herpes. *Leucoreea vaginală* este rar întîlnită la copii, ea fiind frecvent observată la femeie, ca urmare a excitației genitale, a exceselor veneriene, blenoragiei sau datorită sarcinii (Guérin, 1846). *Leucoreea uterină*, foarte rară la fetițe, este frecventă la tinerele clorotice și la femei în timpul sau după o sarcină ; este mai abundentă înainte și după menstruație (Nivet, 1848).

Tratamentul vaginitelor înainte de 1900, era diferit de cel aplicat în infecțiile altor mucoase.

Tratamentul vaginitelor acute. Această boală, în special cea cataralâ acută, se consideră că se poate vindeca spontan ca și catarul acut al altor organe. Ea trebuie tratată, însă, deoarece poate trece în stare cronică ; vaginita cronică este o maladie mai rebelă ca și catarul vezical, bronșic, ca diareea, ca aproape toate celelalte boli cronice ale mucoaselor.

Este necesar un tratament perseverent și prelungit. Vindecarea se obține cu dificultate, iar recidivele sînt frecvente. Uneori se pare că leucoreea cedează la tratament, dar ea nu dispare decît pentru cîteva zile sau săptămîni, pentru a reapare cu o tenacitate mai mare ; cu ocazia unei menstruații, ca urmare a unei excitații sau a unei oboseli a organelor genitale. Cînd vindecarea este obținută, trebuie prevenită recidiva printr-o bună igienă.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul vaginitei acute este general și local.

Tratamentul general este cel mai important, fără el fiind aproape imposibil de a trata vaginita ; în unele cazuri el este singurul. La clorotice se va combate nevroza prin sedative iar anemia prin tonice și antianemice. Trebuie tratat aparatul digestiv și făcută multă hidroterapie. În leucoreea catarală se indică băi generale frecvente, băi de șezut și irigații calde. Se recomandă evitarea frigului și a schimbărilor bruște de temperatură, prin învelirea corpului cu flanele ; se indică, de asemenea, fricțiuni uscate pe toată suprafața corpului. Cînd leucoreea persistă, se determină o transpirație cît mai mare prin piele ; se indică frecții uscate sau excitante pe toată suprafața corpului, frecții rubefiante, vezicatoare, frecții cu ulei de croton etc. ; în scopul obținerii unei erupții miliare, abdomenul se acoperă cu hîrtie adezivă, pentru a produce bolnavei o durere vie. Dacă revulsia cutanată nu este suficientă, se adaugă o revoluție intestinală, prin purgative administrate în mai multe prize.

Pentru a grăbi vindecarea și a impiedica vaginita de a se croniciza se susține acțiunea prin *mijloace locale*, prin topice astringente : irigații calde (cu foi de nuc, tanin, sulfat de zinc sau cupru, piatră acră), pudre inerte sau astringente (cu sublimat de bismut sau alaun, administrate în vagin prin insuflație sau cu un tampon) sau badijonări (cu soluții slabe de nitrat de argint sau tinctură de iod vărsată în fundul vaginului cu speculul).

Tratamentul leucoreei cronice este, de asemenea, general și local.

Tratamentul general constă în alimentație bună, tonice, schimbarea felului de viață, schimbarea climatului. Prin aceste măsuri se poate spera la o ameliorare rapidă, uneori la vindecare definitivă. Se indică, de asemenea, ceai de mușețel sau din alți muguri, pilule cu terebentină, apă de gudron tăiată cu vin de masă, acestea influențînd leucoreea, ca, de altfel, toate maladiile catarale. Purgativele sînt indispensabile după unii autori (Despine, 1836).

Aplicarea de vezicatoare pe abdomen contribuie la vindecare. Se preferă fricțiuni cu ulei de croton pe hipogastru, după care se acoperă cu hîrtie adezivă. Pentru ca rezultatele să fie bune substanțele vezicatoare se vor aplica de 2–5 ori, la 5 zile interval.

Tratamentul local constă din irigații simple cu apă, cu apă și săpun, cu infuzie de foi de nuc, cu soluție de alaun 15–50 g într-un litru de apă, sulfat de zinc în aceeași concentrație, sulfat de cupru 2–5 g la litru. După aceste spălături se lasă în vagin pudră de subnitrat de bismut sau tampoane îmbibate cu glicerolat de tanin (2–8 g tanin la 30 g glicerină) care se schimbă la două zile. În vaginita cronică se indică de asemenea badijonări cu nitrat de argint 10–30%, tinctură de iod în concentrații diferite, tanin sau glicerolat de tanin, perclorură de fier.

Cînd leucoreea este de origine uterină se injectează în uter o soluție caustică sau se cauterizează cavitatea uterină cu un creion de nitrat de argint.

Pe teritoriul țării noastre în această perioadă „medicina populară singura a predomnit la lecuirea bolnavilor, din cursul veacurilor de colonizare pînă aproape de timpurile noastre".

Scanned with OKEN Scanner

1.3. Tratamentul popular al leucoreilor

La strămoşii geto-daci, era foarte preţuită ştiinţa medicală, exercitată de tagma sihaştrilor, cărturari sau preoţi medici. Aceştia trăiau departe de lume, pe vîrfurile înconjurate de nori ale munţilor ; erau celibatari şi vegetarieni. Sihaştrii medici, experimentau proprietăţile ierburilor şi a arbuştilor asupra omului. În acelaşi timp ei erau tributari magiei, care, la toate popoarele vechi, făcea parte integrantă din medicină, cu excepţia dacilor la care, după mărturia lui Plinius, magia juca un rol mai puţin precumpănitor.

Romanii nu au schimbat medicaţia şi modul ei de administrare, ei practicînd în perioada colonizării Daciei o medicină populară.

După părăsirea Daciei de către Romani şi a năvălirilor barbare, băştinaşii daci şi urmaşii coloniştilor romani, au practicat aceeaşi medicină. Dintre barbari, slavii au lăsat cele mai multe urme. Ca popor agricol, ei cunoşteau plantele folositoare pentru îngrijirea sănătăţii. Acestea erau bine cunoscute şi de strămoşii noştri, însă „noul" care a impresionat pe strămoşii români a fost modul de administrare al medicamentelor. Obiceiurile lor de a administra medicamentele însoţite de descîntece, care, uneori, aveau rolul principal în tratament, au fost adoptate de populaţia băştinaşă.

În „Însemnări pentru doftorii" copiate în 1788 de Florea Copilul, scrie într-un caiet care se găseşte la Biblioteca Academiei Republicii Socialiste România, sînt adunate 165 de reţete „pentru multe feluri de boli şi suferinţe ale omului şi ale dobitoacelor apropiate casei". Bolile la care se referă aceste leacuri sînt numeroase ; unele se adresează suferinţei în general, multe fiind, însă, nenominalizate. La vulvite şi vaginite se referă următoarele sfaturi :

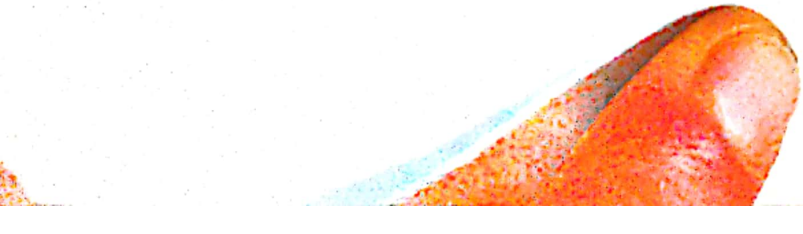
— sfatul nr. 7, citez : „Pentru alifie la orice bube sau la şezut sau la ruşine : untdelemn 2 dramuri, unt de vacă 2 dramuri, ruşină 1 dram, sacîz bun 2 dramuri, piatră vînătă 1 dram, seu de berbec de la rănichi 2 dramuri, miere 2 dramuri, ceară albă 2 dramuri şi să se piseze toate la un loc şi să le pue toate într-o ulcea, să fiarbă bine şi cînd se va unge să fie caldă şi să pue pe o cîrpă de pînză de in" ;

— sfatul nr. 58, citez : Pentru rană rea oriunde, care se face mîncătură : să caute cîrpă de in şi să pue cenuşă de frasin cît va putea să rabde de fierbinte şi să pue la rană cenuşă în cîrpă şi apoi să pice cu unt albu de vacă proaspăt, căldişor, că scoate tot ce iaste rău acolo, numai să pue de mai multe ori şi să şază de seara pînă dimineaţa acolea, legat cîrpa cu cenuşă cu unt cu tot" ;

— sfatul nr. 60, citez : Pentru rană oriunde : iaste foarte bună baligă de vacă proaspătă, să o coacă în spuză şi să pue în cîrpă şi cît va putea să rabde de fierbinte, că-i curăţă toată putreziciunea şi la om şi la fămee şi la orice vită" ;

— sfatul nr. 90, citez : Pentru brîncă să caute o pisică neagră peste tot şi să o cristeze la coadă sau la urechi şi să ocolească brînca de 3 ori îndărăt" ;

— sfatul nr. 91, citez : „Pentru brîncă, să caute os de cîine şi să-l arză bine şi să-l piseze, apoi să ungă brînca cu miere şi să presare os, că numai decît îi trece" ;



Scanned with OKEN Scanner

– sfatul nr. 158, citez : „Pentru sfrînţie la om sau la fămee, la trup cînd va fi eşit : să caute 9 gogoşi de stejărică sau 19 şi să le adune toate şi de vor fi verzi să le usuce, iar de vor fi uscate să le piseze bine şi să le cearnă din nou pă dosul sitei, şi sita să fie ori de mătasă ori de păr deasă şi să caute o oală noo şi să ia vin pol oca şi să pue să fiarbă, cînd s-o culca toţi oamenii, cu vinul şi cu gogoşile să se acopere oala cu o oca de pîine şi să o găurească şi vinul să fie albu şi să bea dimineaţa şi la namizi şi seara cînd s-o culca şi de-o sfirşi zeama aceia să scoată ce va rămîne din fiertu şi să usuce bine, apoi să o frece şi să presare de multe ori că-i va trece, că s-au vindecat mulţi aşa, fraţilor pătimaşi" ;

– sfatul nr. 159, citez : „Iar pentru sfrînţie la om sau la fămee : să facă argăseală de coaje de prun care face prune grase sau de coaje de anine negru şi să o împietrească cu peatră acră şi să pue omul să şadă în argăseală cît va putea să rabde de fierbinte, apoi să ungă cu alifie că numai decît se vindecă de ar fi cît de rea rana".

Acest text care prezintă un incontestabil interes medico-istoric, se termină, citez : „Această carte iaste a dumnealui logofătul Gheorghie. Şi am scris eu Florea Copilul – 1788 dechemvrie în 7 zile".

În Istoria naturală medicală a poporului român, apărută în 1903, doctorul N. Leon vorbeşte despre tratamentul leucoreei. Citez : „Polă-albă este o boală femeească ; le curge de dedesupt un fel de materie galbenă şi lipicioasă care le slăbeşte. Se vindecă cu corobotecă (J. Botoşani), gherghină (J. Prahova), lăcrămioare (J. Botoşani), mure şi sulcină (Tutova)".

În cartea Medicina Poporului, apărută în 1907 Grigoriu Rigo scrie despre tratamentul leucoreei, citez : „Femeile pentru scurgere obişnuiesc să fiarbă în vin alb, Sîmbăta la apusul soarelui, 3 legături de cele 5 degete. Se pun pe foc într-o oală nouă, acoperită cu o icoană şi un cuţit fără a se mai pune lemne decît o singură dată. Oala se ia cînd se potoleşte focul, se pune în faţa icoanei, iar deoparte pe o măsuţă se pune o bucăţică de pîine şi o bucăţică de zahăr. A doua zi se dă bolnavei să bea, iar parte se toarnă din creştet pînă în tălpi fără să ridice suferinda mîinile în sus".

Alt remediu, citez : „Se vîră în părţile ruşinoase ale femeii lînă de oaie nespălată şi lumînare de seu. Apoi, după ce cade lîna jos, se introduce lămîie. În urmă se spală bolnava cu ceaiu de muşeţel sau frunze de nuc (Galaţi)",

sau citez : „Se iea o ridiche neagră, se scobeşte miezul, se toarnă untdelemn şi să coace în cuptor. Zeama se bea dimineaţa" (Tulcea),

sau citez : „Se strînge corobotică cînd este în floare, se fierbe în şase cofe cu apă amestecate cu două cofe de vin şi se face feredeu 4 sau 5 zile. Afară de aceasta se ia ca 8 dramuri de rădăcină de festinade, se fierbe în 150 dramuri de apă pînă scad 50 dramuri şi ceea ce rămîne se bea la fiecare ceas cîte o lingură" (Botoşani),

sau alt tratament, citez : „Să mai dau bolnavelor de scursoare (Poală albă) ca să bea ceaiu de gherghină (Slănic-Prahova), de lăcrămioară (Botoşani) sau din frunze de mure (Tutova)".

În Moldova, citez : „Bolnava se vindecă cu eniper, rădăcină de pătrunjel, rădăcină de urzică în deopotrivă cîtime ; să se fiarbă într-o oală în apă

Scanned with OKEN Scanner

curată pînă va rămînea jumătate ; din această doctorie să bea pătimaşa cîte un păhăruţ de mai multe ori pe zi, pînă la vindecare, care va urma fără alte doctorii".

Pentru vindecarea blenoragiei se indică următoarele tratamente, citez : „Să plămădeşte în rachiu şi oţet gîndăcei de turbă, sînge de 9 fraţi, rădăcină de pir, rădăcină de boz şi ochi de rac, apoi se dă bolnavei să bea pe nemîncate (Cîrtojani–Vlaşca)".

sau citez : „Să iea 9 gîndăcei, li se rup capetele iar trupurile se pun în o litră de rachiu cu untdelemn, se lasă 2–3 zile să plămădească, apoi se iea 3 ori pe zi, dar în timpul acesta bolnavul nu trebuie să mănînce acrituri" (Tecuciu).

sau citez : „Să bea ceaiu de frunze de boz (Focşani)"

sau citez : „Să iea un pepene verde (harbuz) se coace în cuptor cu untdelemn şi se dă bolnavului să bea dimineaţa" (Ploieşti)

sau citez : „Se fierbe pătrunjel cu lapte dulce cu 3 gîndăcei fără cap, apoi se dă bolnavului să bea dimineaţa" (Bacău)

sau citez : „Bolnava să bea bragă multă" (Cotroceni–Bucureşti).

In cartea Boli, Leacuri şi Plante de leac cunoscute de Ţărănimea Română scrisă în 1936, George Bujoreanu dă următoarele reţete pentru leucorei.

Citez : „Să bea o fiertură făcută din 1 kg sămînţă de cînepă, 2 kg apă şi o lingură de sare. Se strecoară după 3 zile şi se bea cîte un păhar dimineaţa" sau

citez : „Să bea ceai de busuioc alb, pînă se vindecă" sau

citez : „Ceai de mălin alb" sau

citez : „Se beau coji de ouă pisate ca făina în vinars sau drojdie" sau

citez : „Se bea ceai de sulcină" sau „se fierbe în vin alb flori de crin, de salcîm şi de rădăcină de bojor alb" sau „ceai de sulcină albă, crin alb, trifoiaş alb şi rădăcină de bojor".

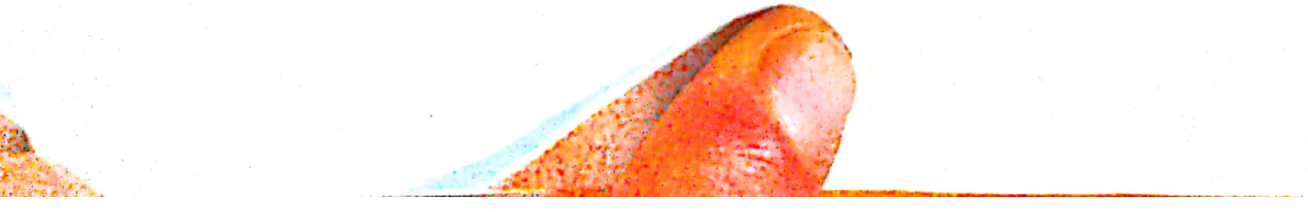
In aceste ultime prescripţii se observă magia imitativă, care este în strînsă legătură cu preceptul *similia similibus curantur*, emis de medicii din evul mediu şi a cărui aplicare o regăsim în medicina empirică a tuturor popoarelor de pe glob. Potrivit acestui precept leucoreea, care este de culoare albă, se vindecă cu leacuri de aceeaşi culoare.

In cartea „Folklorul medical român comparat" scrisă de I. Condrea în 1944 se arată,

citez : „Culoarea albă a remediului are o acţiune binefăcătoare asupra unei stări morbide, caracterizată printr-o coloraţie albă" sau după culegătorul de folclor M. Lupescu, „cui pe cui se scoate". Astfel, pentru poala albă (leucoree) i se fac femeii „injecţii vaginale cu apă de var". Tot pentru această boală, în medicina babelor, se dă cu „liliac alb de furat ţinut oarecare vreme în rachiu de drojdie".

„Unguroaicele de la noi" citez : „beau flori de liliac alb muiate în vin sau coji de ouă pisate şi muiate în rachiu. Rusoaicele iau o infuzie de frunze de plop alb".

In manuscrisul dascălului Aleman scris între 1848 şi 1901 se recomandă pentru plăgile vulvare pe care el le numeşte rosături, citez : „să stoarcă numai trei picături de balegă de cal proaspăt şi să le bea în vinars şi să stea în căldură să nu răcească că se va folosi".



Scanned with OKEN Scanner

În manuscrisul (existent la Institutul de folclor) intitulat „Boli și leacuri de oameni, vite și păsări adunate din com. Tepu (Tecuci)" Tudor Pamfilie, vorbind despre poala albă, scrie, citez :

— leacul nr. 34 „Se face feredeu sau scăldătoare cu apă în care s-a fiert baligă de cal" și

— leacul nr. 35 „Bolnava mănîncă bucate făcute cu boașe de cal, dacă nu-i grețos, adecă dacă nu se îngrețoșează".

Doctorul Gh. Laugier în „Contribuțiuni la etnografia medicală a Olteniei" scrisă în 1904, vorbind despre tratamentul leucoreei, dă următoarea formulă, citez : „Să bea o fiertură din 1 kgr. sămînță de cînepă, în 2 kgr. apă și o lingură de sare. Se strecoară după 3 zile și se bea cîte un pahar dimineața. În unele părți „se cade la daruri".

Din materialul cules de informatoarea Găluşcă Tatiana, se poate reține recomandarea, în special în Moldova, unor băi generale pentru vindecarea leucoreei. Citez : „Se fac băi cu frunză de nuc, paie de ovăz și puțină sare sau baie cu sovîrf sau cu sunătoare ; aceste buruieni se culeg numai în anumite zile ; cînd sînt culese femeia trebuie să fie curată".

sau : „o zi da, o zi nu, faci baie cu frunză de nuc, floare de nalbă și cimbru",

sau : „pui în baie puțină piatră vînătă".

În „descîntece și leacuri băbești din România" scrisă în 1935, Dr. P. Cosac, scrie următoarele leacuri pentru poala albă ; citez : „Surcele de ou roșii din acelea cu care se vopsesc ouăle și se fierbe bine în rachiu, în urmă se dă de băut" (Brăila) sau : „Se fierb flori de salcîm în vin vechi și se bea 50 gr. pe zi. Un pumn de flori fierte la 2 kgr. apă, pentru spălături vaginale" (Cluj).

Valer Butură, autorul lucrării „Plante cunoscute și întrebuințate de locuitorii cîtorva sate românești", scrisă în 1939 se referă la cîteva plante folosite pentru vindecarea leucoreilor, citez : „Semințele de cocoșică puse în rachiu se iau pentru boli din partea lumească" sau

„Decoctul florilor de nalbă albă se ia de către femei pentru poală albă" sau

„Ceaiul preparat din flori de mălin se ia pentru poală albă" sau

„Decoctul de cocoșică îndulcit cu zahăr se ia pentru poală albă".

Actele medicale cele mai vechi din istoria sănătății poporului nostru sînt descîntecele, care au persistat în țara noastră de-a lungul secolelor pînă nu de mult. Obiceiul de a descînta, în care descîntătoarea poruncește direct boalei să fugă, să părăsească pe pacient, este o influență slavă.

În „Culegere de descîntece din jud. Romanați", scrisă în 1907 de Ionescu Daniil și Alexandru Daniil, pentru bolile lumești este redat următorul descîntec, citez :

Toată buba	Să te depărtezi din corpul (cutăreia)
Rana	Să ieși
Mîncărimea	Să fugi
Din sculament	Eu voi lecui
Din parlament	Voi tămădui
Din gingie	Cu șară
Din șangăr	Cu scorțișoară
Din nouă neamuri și un sfert	Cu sînge de nouă frați

Scanned with OKEN Scanner

Să ieşiţi din acest trup de om
Din os
De sub os
Din carne
De sub carne
Din piele
De sub piele
Să te duci în sorbul mărilor
Să te depărtezi în norul ploilor
Cu piatra iadului
Cu colac de tămîie neagră
Voi lecui
Voi tămădui
Cu rachiu de nucă
Cu spirt de in
Şi din trupul (cutăreia)
Toată mîncărimea voi depărta

Alt descîntec „care se zicea pentru boli lumeşti" extras din „Micul magazin de medicină populară", scris de Dr. D. Ionescu Buzău în 1892, citez :

Rîia
Sfrincia
Şi cu negovia
Toată buba, rana
Mîncărimea
Din sculament
Din parlament
Din gingie
Din şancăr
Să răspieie
Să se ducă
În sorbul mărilor
Şi-n norul ploilor
Să vă depărtaţi
Voi lecui
Şi voi tămădui
Cu şară
Scorşoară
Şi nucşoară
Cu sînge de nouă fraţi
Cu piatra iadului
Din nouă neamuri şi un sfert
Să ieşiţi
Din os
De sub os
Din carne
De sub carne
Din piele
De sub piele
Să pieie
Şi colacul de tămîie neagră
Voi lecui
Voi tămădui
Cu rachiu de drojdie
Atunci pui şi prafuri dulci
Voi lecui
Voi tămădui
Şi cu rachiu de nucă
Şi cu spirt de in
Voi afuma
Şi din trupul (cutăreia)
Toată buba cea rea
O voi depărta

În „Versuri populare române ceremonioase" adunate de preotul Teodor Bălăşel, pentru sfrinţie şi alte vulvo-vaginite este scris următorul descîntec :

Voi bube albe
Voi bube negre
Voi bube vinete
Voi bube roşii
Voi bube din rîie
Voi bube din sfrinţie
Ieşiţi de la (cutare)
Din toate vinele
Din toate încheieturile
De vîrf să v-aplecaţi
Din rădăcină să vă uscaţi
Din trupină să secaţi
Cum se usucă toate lemnele
Cum se usucă toate rădăcinile
De toate sapele
Aşa să se usuce
Rîia
Sfrinţia
Mişulia
Voi bube din mişulie
Tu sfrinţia sfintelor
Voi bubele sfintelor
Bube de 99 de feluri
Bube de 99 de neamuri
Sfrinţie de 99 de feluri
Toate bubele

Scanned with OKEN Scanner

Din toate securile
Cum se usucă toate ierburile
De toate coasele.
D-o fi de la Dumnezeu
Să-l izbăvească
De toate bubele să-i tămăduiască
D-o fi de la ăla sfinte
Sfintele să se milostivească
Ca mierea să se îndulcească
Toate băşicile
Din toate vinele
Din toate încheieturile
Milă să-şi facă
Leacul să-l trimită
Aminte să-şi aducă
Leacul să-l aducă
Pe (cutare) să o tămăduiască
De toate bubele s-o izbăvască

La elaborarea concepţiei folclorice despre esenţa proceselor patologice, au contribuit observaţiile empirice efectuate de lecuitorii anonimi, ca şi reprezentările magice sau preceptele religioase.

Pînă la finele secolului VII „nu dăm de urme de medici stabili în ţările române" (Crăiniceanu, 1907). Între 1700 şi 1800 lucrările medicale, foarte puţine la număr, sînt scrise de străini în limba latină sau greacă. Din materialul studiat nu reiese că în această perioadă ar fi apărut vreo lucrare legată de infecţiile vaginale.

1.4. Vulvo-vaginitele în primele lucrări apărute în ţara noastră înainte de 1900

După 1800 apar în ţara noastră primii pionieri români în medicină. Prima carte în domeniul obstetricii şi ginecologiei a fost cea scrisă în 1806 de doctorul Venesky „Carte doctricească şi de moaşe". În 1827 apare cartea medicului din spitalul Sfintei Mînăstiri Precista din Roman, Neculai Kiriacopol „Douăsprezece învăţături folositoare pentru femeile acele îngreunate, pentru ciasul naşterii, pentru lehuzie, pentru chipul de a-şi hrăni copiii acei mici şi pentru boalele lor", tipărită la Iaşi în tipografia Sfintei Mitropolii a Moldovei. Este o carte care conţine, îndeosebi, noţiuni utile moaşelor. În ea se scrie şi de măsuri necesare prevenii vulvo-vaginitelor. Citez citeva din recomandările făcute în acest sens :

Pag. 26 ...„Fieştecare femeie îngreunată, bine iaste dacă va obişnui a purta ismene sau de flanelă foarte subţire sau de pînză şi iarna colţuni de lînă pentru ca să nu ia răceala pe dedesubt".

Pag. 28 ...„Nu iaste iertat unei femei îngreunate de la a doua lună a îngreunării pînă la naştere şi după aceea încă 40 zile, nici să se îmbrăţoşeze, nici să se împreune cu bărbatul ei, fiindcă aceasta sînt împotriva pravilei firesti şi vătămătoare...".

Pag. 89 „Îndată după naşterea pruncului şi a locului, iaste de neapărat trebuincios ca să se curăţe şi să se spele lăhuza la părţile naşterii. Această slujbă se cere de la moaşe. Ea trebuie să aibe pentru această trebuinţă un burete şi apă caldă. După spălarea părţilor de jos să se primenească lăhuza cu o cămaşe curată, pe urmă să puie la partea naşterii un burete sau o petică curată îndoită în patru...".

Pag. 90 „La zilele acelea de întîi ale lehuziei adică de la ziua naşterii pînă la a 4-a sau a 6-a zi după naştere, trebuie paza cea mai bună, nu

Scanned with OKEN Scanner

numai despre partea mîncării și a băuturii, dar și despre curățenie la partea de jos a nașterii și despre răceală, pentru că acestea sînt cele mai gingașe zile ale lăhuziei".

Pag. 98 „După naștere este foarte de folos să se oblojească părțile nașterii cu fiertură de buruieni aromatice, după cum cimbrul de cîmp, de peliniță, codița șoricelului, mintă, busuioc, floare de romaniță și alte ca acestea". După ce arată în detaliu cum să se pregătească oblojeala de fiertură a numitelor buruieni autorul arată, citez : ....„în zeama lor să se ude o petică curată îndoită în patru și să se puie peste locul nașterii și după un ceas luînd acea petică de acolo să se ude alta și să se puie în locul ei. Această doftorie trebuie să se pună la locul pătimaș, mai ales dacă acesta va fi foarte obrintit...".

În 1830 apare cartea lui Pavel Vasici Ungureanu „Antropologhia sau scurtă cunoștință despre om și însușirile sale", care cuprinde noțiuni de anatomie și fiziologie. Vaginul și vulva sînt descrise în felul următor : „Văgăuna (vagina) începe în gura pîntecului și se sfîrșește afară. Lungimea ei este de 6–7 policari, are forma unui maț însă pereții ei sînt foarte groși, care zgîrcindu-se fac multe creturi, mai virtos înăuntru. Aceste creturi în fecioare așa strîng și îngustă văgăuna încît numai degetul mic și acesta cu greu ar intra întrînsa. Însă după ce încep fetele a sluși Vineri iar mai virtos sub naștere se slobod. Aceste creturi sînt pline de nervi și de vase, pentru acea foarte simțitoare. Folosul lor este de a mări dulceața trupească în bărbat și sub naștere se desfac ca să poate ieși fătul. Folosul văgăunii este de a sprijini mădularul bărbatului sub împreunare, precum și fătul și cele pentru făt făcute a le scoate și curățirea de lună a o îndepărta. În afară, la sfîrșitul sau mai bine la începutul văgăunei se vede gaura văgăunei. Această gaură în fecioare este acoperită cu o pelicuță, care pelicuță sau în mijloc e găurită sau numai de o parte acoperă această gaură și se numește pele fecioarei. Această pele la împreunare dintîiu se rupe, de nu este mai înainte prin un beteșug sau vreo sărire ruptă și varsă mult sînge. Se descriu apoi „părțile din afară, buzele rușinei și nimfele sau buzișoarele și mădularul muerii".

În această perioadă dinainte de anul 1900 apar cărți de medicină generală care tratează și despre vulvo-vaginite. În cartea „Doctorul practic sau dicționar de medicină, igienă și farmacie populară" tipărită la Imprimeria județului Ialomița, Călărași 1882, doctorul Bally A. scrie despre Poala albă (pag. 154). După ce descrie simptomele bolii, continuă, citez : „Toate femeile să fie bine convinse de mare importanță ce este d'a consulta Medicul și d'a se trata d'această gravă incomoditate căci multe din ele perd amorul soțului lor prin această afecțiune, devenind un obiect de dezgust. Ca tratament putem recomanda spălăturile des făcute și curățenia mare este întîia condițiune și injecții cu o decocțiune de foi de nucă (adică să fiarbă foi de nucă) sau cu apă următoare : Sulfat de zinc 10 g, apă distilată 1 kg. Să se facă injecții de două ori pe zi. Pe lîngă aceste mijloace să urmeze și cu medicamente pe dinăuntru, care contribuie la fortificarea organismului întreg...".

Înainte de anul 1900 apar primele teze de doctorat susținute de studenții trimiși de Carol Davila la Paris. În literatura consultată am găsit trei teze în care se tratează sau se amintește de vulvo-vaginite.

Scanned with OKEN Scanner

În 1893 (teza nr. 325 Bucureşti) Papadopol Dimitrie pe 14 observaţii îşi publică teza „Consideraţiuni asupra irigaţiilor intermitente prelungite şi asupra irigaţiilor continui, ca tratament al septicemiei puerperale". În teză se arată că în afară de injecţii intrauterine sînt necesare injecţii vaginale 4–6 zile, 2 cu sublimat corosiv 1/2 000 iar restul cu acid carbonic 1%.

În 1894 Stoenescu N. susţine teza (nr. 336 Bucureşti) „Contribuţii la studiul vulvo-vaginitelor la copile, din punct de vedere medico-legal". El împarte vulvo-vaginitele în blenoragice, traumatice şi spontane, recomandînd pentru fiecare atitudini diferite.

În 1900 la Paris, N. Gheorghiu susţine teza : „Contribuţii la studiul clinic al tratamentului infecţiei puerperale". În ea se arată că tratamentul se începe prin înlăturarea leucoreei : se face o toaletă bună vulvară cu săpun, urmată de o bună injectare vaginală, pe degetele operatorului, cu apă fiartă sau o soluţie de sublimat 1/4 000, la temperatură de 45–50°. Urmează apoi spălarea intrauterină.

Tot înainte de 1900 apar în reviste primele articole care tratează aspecte ale vulvo-vaginitelor.

În 1896 în revista Spitalul apare articolul „Vaginita exfoliativă disecantă" semnat de Aurian şi Atyas Moraty iar în 1900 Piaseski Tadeu semnează articolul „Consideraţiuni statistice asupra tratamentului vulvo-vaginitelor infantile".

În Buletinul Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi, în 1886 apare articolul „Tratamentul antiseptic în septicemia puerperală", semnat de doctorul Finkelstein, în care se scrie şi despre asanarea vaginului, iar în revista Sănătatea femeilor, în 1896 apare articolul „Despre boala albă sau leucoree".

După anul 1900, numărul cărţilor, articolelor din reviste şi tezelor, care tratează aspecte ale vulvo-vaginitei creşte.

În anul 1925 la primul congres naţional de obstetrică-ginecologie şi urologie, din cele 6 rapoarte prezentate, în 3 se vorbeşte şi despre tratamentul vulvo-vaginitelor. În al doilea raport „Protecţia mamei şi copilului de întîia vîrstă" Prof. dr. Gracosky, Prof. dr. Zaharescu-Karaman, Dr. O. Burileanu, Docent D. Banu, tratează pe larg despre blenoragia la femeie. În al treilea raport „Profilaxia infecţiei puerperale", doctorii Nissim L. şi Săvulescu D., insistă asupra autoinfecţiei şi trec în revistă modificările fiziopatologice ale vaginului, chimismul vaginal fiziologic şi patologic, flora saprofită a vaginului, etc. În al cincilea raport „Sterilitatea la femei şi infecţiunea blenoragică", doctorii Săvescu N. şi Niculescu Medea, descriu chimismul vaginal patologic şi tratamentul vaginitei blenoragice.

În literatura medicală românească, după această dată, publicaţiile referitoare la vulvo-vaginite sînt din ce în ce mai frecvente.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

2.

COLPOECOSISTEMUL

Colpoecosistemul, ecosistemul vaginal, reprezintă un sistem complex, care integrează într-o unitate funcțională dinamică o comunitate biotică, *biocenoza*, constituită din totalitatea organismelor din vagin, aflate în interacțiune — virusuri, chlamidii, micoplasme, bacterii, ciuperci, protozoare — cu o componență determinată, istoricește formată, autoreglabilă și mediul fizic, *biotopul*, mediul vaginal, cu toate elementele necesare dezvoltării microorganismelor, care cuprinde substanțe abiotice, organice și anorganice, factori de nutriție, vitamine, enzime și un anumit pH. Colpoecosistemul alcătuit din cele două componente, *biotopul sau habitatul* și *biocenoza*, poate fi interpretat ca un sistem cibernetic, în care fiecare componentă funcționează pe baza informației primită de la cealaltă, pe principiul feed-back-ului. Microorganismele transformînd habitatul, stimulează o reacție a acestuia, care se va manifesta prin acțiunea factorilor fizico-chimici asupra biocenozei ; acești factori acționează în funcție de informația acceptată de biocenoză ; acțiunea biocenozei asupra biotopului se întoarce asupra biocenozei. Colpoecosistemul s-a format în cursul evoluției omului și este consecința proceselor lungi de adaptare între specii și mediul vaginal. Filogenetic a crescut diferențierea biotopului vaginal, a crescut cantitatea de informație și gradul de organizare a lui. Biocenoza este rezultanta circulației informației genetice în timp, în succesiunea generațiilor de microorganisme, rezultatul selecției naturale asupra populației vaginului.

Observînd pentru prima oară vaginul, cu ajutorul unei linguriță, J. Marion a declarat că el „se simte un explorator... care primul a observat un nou și important teritoriu". Cu toate că de atunci au trecut peste 130 de ani, cunoștințele noastre despre structura, funcția, fiziologia și patologia vaginului sînt încă incomplete.

Ecologia nu separă ființa vie de habitat, ci studiază acest complex în totalitate. Vaginul nu va fi abordat din punct de vedere anatomic sau fiziologic, ci legat de biocenoză, iar speciile vaginale nu vor fi studiate ca indi-

vizi izolați (așa cum sînt descrise în morfologie, sistematică și fiziologie) sau pe un grup de indivizi (ca în genetica clasică), ci pe ansamblul indivizilor din vagin, cu toate interacțiunile existente între ei și între biocenoză și mediul înconjurător.

2.1. Componentele conținutului vaginal

Conținutul vaginal este produsul următoarelor **componente :** *secrețiile glandelor din regiunea vulvară : sebacee, sudoripare, Bartholin și Skene, transsudatul din peretele vaginal, celule exfoliate, mucus cervical, fluid endometrial și din trompe, produse ale metabolismului microfaunei și microorganisme vii și moarte.*

Cantitatea conținutului vaginal determinată la femei histerectomizate și la cele cărora li s-a aplicat o capsulă cervicală, care suprimă componenta cervicală și a tractului superior, a fost estimată la $1{,}89 \pm 0{,}12$ g/24 ore ; la femeile ovariectomizate, cantitatea de conținut vaginal este semnificativ mai mică ($1{,}56 \pm 0{,}05$ g/24 ore). Creșterea conținutului vaginal la mijlocul ciclului, are loc prin creșterea secreției cervicale ; cînd mucusul colului este colectat separat, rezultă o scădere a conținutului vaginal în perioada ovulației, în compensație cu zilele 6–11 și 17–28.

Celulele descuamate din conținutul vaginal provin din stratul superficial, cu nucleu picnotic, din stratul intermediar, poligonale, cu nucleu mai mare și din stratul profund sau parabazal, ovale sau rotunde, cu nucleu mare. În prezența estrogenilor și progesteronului predomină celulele din stratul superficial ; în absența ambilor hormoni, celulele parabazale. Celulele din tractul genital superior sînt rare. La 3,4% din 12 722 femei examinate s-au constatat celule suspecte, grupate în clasele III, IV și V ; dintre acestea, la 22% s-au constatat neoplasme genitale (Gaudefroy, 1973). La 0,56% dintre femeile „sănătoase" se pun în evidență celule neoplazice, cu nuclei mari, hipertrofici, cu nucleoli proeminenți, cu mitoze (Finegold, 1977). În celulele epiteliale ale vaginului, mai rar în cele recoltate din endocol, se pot pune în evidență incluzii virale.

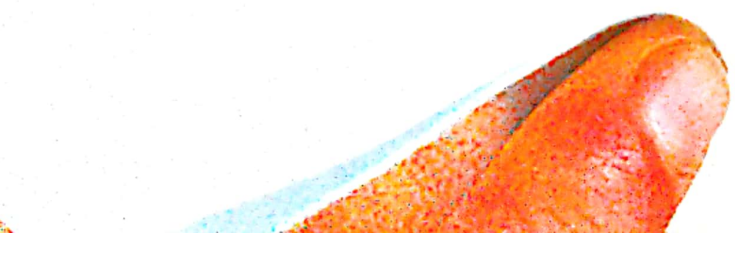
Mucusul cervical a cărui cantitate și compoziție are fluctuații ciclice, în raport cu starea hormonală și, probabil, și cu alți factori, mărește cantitatea de energie din ecosistem. La femeia normală, adultă, glandele mucosecretante endocervicale secretă 20–60 mg pe zi, cantitate care, la jumătatea ciclului, atinge 600–700 mg/24 ore. El conține cantități mari de *proteine*, în special albumină și globulină, imunoglobuline (IgA, IgG, IgM), alfa amilază, beta antitripsină, ribonucleoză A, fosfatază alcalină, lizozim și aminoacizi liberi, dintre care, în cantități mai mari, acid glutamic, taurina, alanina, glicina, valina, leucina și glutamina ; imunoglobulinele mucusului cervical fac parte din *sistemul propriu imunologic de apărare al vaginului*. Conține, de asemenea, *monozaharide și polizaharide* și anume glucoză, lactoză, fructoză, manoză, galactoză ; glucoza prezintă valori maxime în perioada ovulației, în jur de 200 mg/100 ml. *Lipidele* se găsesc în cantități mici, scăzînd la ovulație. Clorura de sodiu este componenta electrostatică principală.

Scanned with OKEN Scanner

2.2. Compoziția fluidului vaginal

Analiza compușilor organici din fluidul vaginal arată prezența a sute de constituenți (Huggins, 1981). S-au pus în evidență *carbohidrați* (glucoză, maltoză, maltotrioză, maltotetroză), precum și enzime, capabile să scindeze glicogenul în glucoză. Stimulul estrogenic mărește cantitatea de glucoză din vagin, prin multiple procese biochimice ; părerea diferă dacă sub această influență crește glicogenul din celule sau acesta trece mai rapid în glucoză (Eduard, 1981). Fluidul vaginal este bogat în *proteine.* Prezența compușilor aminici a fost semnalată cu ajutorul cromatografiei bidimensionale, fiind izolați treonina, leucina și alți 10 aminoacizi liberi. Histidina este prezentă în cantitate mică în faza proliferativă, crescînd sub influența stimulului progesteronic. S-au mai pus în evidență enzime inhibitorii și imunoglobine, dintre care unele, ca serum proteinaza, lizozimul, transferina, albumina, amilaza, antitripsina și tripsinele inhibitorii, în concentrații asemănătoare celor din ser (Huggins, 1981). Concentrația ureei, produs final de dezagregare al proteinelor, este de două ori mai mare decît în plasmă, fapt care sugerează că țesutul vaginal produce uree ; cantitatea cea mai mare se constată în faza luteală. *Enzimele* din biotop joacă rol în lichefierea spermei coagulate, iar cele inhibitoare sînt implicate în capacitație și chiar în fertilizare. Toate proteinele identificate sînt puse în evidență și în mucusul cervical, exceptînd proteina C și fibrina, care sînt secretate numai de glandele endocervicale, ele neexistînd în vaginul femeilor histerectomizate. Proteinele din fluidul vaginal pot fi sintetizate de mucoasa vaginală, pot proveni, prin transsudat, din serul sanguin, din secreția colului și a întregului tract genital. *Lipidele* sînt prezente în cantitate mai mică. La voluntare, în timpul excitației prin stimularea clitorisului, s-a constatat o creștere marcată a glicerolului, colesterolului, acizilor palmitic, oleic, linoleic și stearic, fapt util în fenomenul lubricației. Dintre *substanțele anorganice,* predomină clorura de calciu, de potasiu, sulfați și fosfați. În timpul excitației și orgasmului, determinate la voluntare prin stimularea clitorisului, potasiul crește iar sodiul și clorul scad la cantități mai mici decît în plasmă.

Prin fenomenele biochimice determinate, *microorganismele din colpoecosistem au posibilități inepuizabile de a modifica structura chimică organică și anorganică a fluidului vaginal. Compușii organici produși de metabolismul microorganismelor* din biotopul vaginal sînt foarte numeroși : acizi alifatici (acetic, propanoic, butiric, izobutiric, izovaleric, 2-metilbutiric, 4-metilvaleric, miristic, izomiristic, pentadecanoic, palmitic, palmitoleic, stearic, oleic), alcooli (dodecanol, tetradecanol, hexadecanol, octadecanol), glicoli (propilenglicol, etilenglicol, glicerol), hidroxiacid lactic, hidroxicetone (3 hidroxi-2 butanon, 2 hidroxipropanon), aldehide aromatice (benzaldehidă, fenilcetaldehidă, furfural), alcooli aromatici (fenol, crezol, furfuril alcool), acizii aromatici (benzoic, hidroxifenilpropionic, fenilpropionic, fenilacetic), substanțe cu azot (piridină, indol, uracil, timină), hidrocarbonate (pentadecan, hexadecan, heptadecan, octadecan, nonadecan), colecterol, uree etc.



Scanned with OKEN Scanner

2.3. Mirosul vaginului

Corpul exală un miros, mai slab sau mai puternic, variind de la un individ la altul sau chiar de la o perioadă la alta, la acelaşi individ. Sursa acestui miros este complexă : ferormonele, substanţe secretate de organism (care, pe cale olfactivă, modifică comportamentul altor fiinţe), substanţe mirositoare din transpiraţie (mai ales în regiunea axilară), de la nivelul părului (mai intens cînd acesta este umed, transpirat şi nespălat), mirosul aerului expirat, dar mai ales de la nivelul organelor genitale (în special la femeie). Datorită compuşilor metabolismului bacterian, vaginul exală un miros, mai slab sau mai puternic, variind de la o femeie la alta, care lasă în atmosfera înconjurătoare vulvei, o „semnătură mirositoare", specifică, unică ; el nu este legat de factorul cultural sau de şcoală.

Investigarea constituenţilor odorifici ai fluidului vaginal se efectuează prin cromatografie gazoasă şi spectrometrie de masă, tehnici de mare sensibilitate, care pun în evidenţă compuşi odorifici în cantităţi pînă la o parte la un milion sau o parte la un bilion de fluid vaginal. *Structura produşilor odorifici* constataţi în fluidul vaginal la maimuţă, sugerează că aceşti compuşi sînt produşi ai metabolismului microbian, necunoscîndu-se, însă, toate microorganismele care produc substanţe volatile odorifice. Colonii pure de lactobacili, streptococi, stafilococi etc., nu produc substanţe mirositoare ca întreaga secreţie ; nici unul din produsele microbiene cercetate, nu dau mirosul determinat de întregul „buchet" ; *mirosul caracteristic este determinat de o mixtură complexă de compuşi organici, care conţin sute de constituenţi mirositori* inclusiv cafea, cacao, tutun, căpşuni, alune prăjite etc. Studiile au focalizat atenţia asupra constituenţilor organici volatili din fluidul vaginal al primatelor, ajungîndu-se la concluzia că lanţurile mici de acizi alifatici (C_2–C_5) izolate din vaginul lor, determină mirosul, cu rol în atracţia sexuală.

Acidul lactic se constată în vaginul femeilor sănătoase, în cantitate mai mare la mijlocul ciclului. Mirosul lui, asemănător cu cel al laptelui acru sau iaurtului dă, adesea, „nota personală" a mirosului.

Studiindu-se *modificarea mirosului vaginului în timpul ciclului menstrual* la patru femei, cu ovulaţie şi menstruaţie normale (Eduard, 1981), cărora li s-a recoltat zilnic fluid vaginal, prin tampoane, pe un total de 23 de cicluri, s-a constatat, prin metoda olfactivă, de 37 de bărbaţi şi 41 de femei, că mirosul cel mai puţin neplăcut este în faza ovulatorie şi preovulatorie. *Mirosul produs de fluxul menstrual*, mai puternic decît cel din restul ciclului, este descris de majoritatea autorilor ca „de peşte stricat". S-a descris o diferenţă a mirosului (Huggins, 1981), între vaginul voluntarelor active sexual şi cele inactive ; mirosul urît s-a constatat la 37% din prima categorie şi numai la 4% din cele inactive sexual.

Mirosul de „peşte putrezit" este frecvent întîlnit la femeile cu *vaginite nespecifice*. Din vaginul acestor femei au fost izolate 7 amine : metilamina, izobutilamina, putresceina, cadaverina, histamina, tironina şi fenilanina ; putresceina şi cadaverina sînt constituenţii cei mai abundenţi şi sînt prezenţi în toate spălăturile vaginale ale pacientelor netratate. Aceste substanţe sînt produse de Gardnerella vaginalis, în simbioză cu un microorganism anaerob. *În timpul contactului sexual*, la femeile cu vaginită se produce o în-

Scanned with OKEN Scanner

tensificare a mirosului. La acestea pH-ul variază între 4,7 și 6,5 ; la acest pH, aminele se găsesc sub formă de sare, nevolatile. În timpul contactului, crescînd pH-ul către 7, acestea sînt convertite în baze libere, formă în care devin volatile, emanînd un miros de pește stricat. Această alcalinizare are loc prin două mecanisme : 1. Sperma alcalină contribuie la convertirea aminelor în baze libere ; 2. stimulii somatogeni și psihogeni, produc modificări mari în exsudatul vaginal, în 10–30 de secunde, înainte și în timpul orgasmului ; după orice formă de stimulare sexuală are loc o creștere marcată a fluxului sanguin în aria vaginală ; acesta determină un fenomen de asudare, picături de transsudat asemănătoare perspirației de pe frunte, cu pH-ul plasmei, acoperă rapid întreaga suprafață vaginală, contribuind la ridicarea pH-ului.

Menținerea unui pH acid în vagin, depinde în mare măsură *de concentrația acidului lactic*. Există păreri diferite legate de pH-ul vaginal normal. Majoritatea medicilor consideră că la femeia sănătoasă, cu menstruații normale, pH-ul variază între 3,5 și 5 ; în premenarhă și postmenopauză în jur de 7. pH-ul conținutului vaginal se modifică în cursul ciclului vaginal (Wagner și Ottescu, 1983), în ziua a 2-a fiind 6,6±0,3 în ziua a 4-a, 5,3±0,3 în ziua a 14-a, 4,2±0,2 apoi începe din nou să crească.

2.4. Colpobiocenoza

Colpobiocenoza este un sistem deschis, o unitate structurală și funcțională autoreglabilă. Ea se caracterizează printr-o anumită fizionomie (determinată de vîrsta femeii, de perioada ciclului, de graviditate sau lăuzie, de obiceiuri, de starea de curățenie, de frecvența raporturilor sexuale etc.), printr-o structură anumită (felul populațiilor și raportul numeric între specii) și o stratificare a faunei (repartizată pe verticală, biocenoza este diferită în 1/3 externă, 1/3 medie și fundurile de sac vaginale).

Determinarea cantitativă a florei aerobe și anaerobe la femei sănătoase indică între 10^5 (Levinson, 1977) și 10^8 (Oderdonk, 1977), iar pentru anaerobi între 10^2 și 10^4 colonii pe mm^3 de exsudat vaginal (Finegold, 1977). Studii cantitative mai recente (Larsen, 1983) constată în vaginul femeilor sănătoase mai mulți anaerobi decît aerobi. În exsudatul vaginal existînd un anumit stoc de energie potențială, numărul de microbi este relativ constant ; cînd numărul de specii este mare și aceasta *este o caracteristică a vaginului sănătos*, numărul de microbi din fiecare specie este mic, iar cînd numărul de specii este mic și aceasta se constată în vaginite, numărul microorganismelor din fiecare specie este mare. Numărul mare de specii din vagin acționează ca un *factor limitant*, împiedicînd creșterea numerică excesivă, a unei populații. Fiecare microorganism al vaginului este un element reglat, controlat, reglarea fiind un fenomen de reducere, respectiv de creștere, a numărului de indivizi și specii la un număr apropiat de optim. Acest proces este realizat de mecanisme automate de reglare ale colpoecosistemului, elementele biocenozei fiind angrenate în nenumărate circuite de feed-back.

Scanned with OKEN Scanner

Biocenoza vaginală *cuprinde un complex de multiple microorganisme la toate vîrstele. Studiul structurii biocenozei implică în primul rînd înregistrarea cît mai completă a speciilor care o alcătuiesc.* Există o diferență netă între flora vulvei și cea a vaginului.

La naștere, vulva este colonizată, în timpul trecerii prin vaginul mamei, cu microorganisme aerobe și anaerobe. Schweitzer (1919) remarcă faptul că vulva este sterilă la naștere. După 7–9 ore se pun în evidență primii germeni, după 24 de ore vulva este populată de microbi la 39% din nou-născute, iar după 48 de ore la toate fetițele.

Vaginul la naștere este steril. Cel mai devreme au fost puși în evidență germeni la 7 ore după naștere (Ciucă Tr. și Mihalache V., 1960). Abilitatea acestora de a supraviețui în vaginul fetiței, depinde de mulți factori, dintre care doi mai importanți, pH-ul acid și prezența glucozei, care permit supraviețuirea și înmulțirea în noul habitat, a speciilor pionere, adaptate vaginului mamei. După 12 ore, 55% din culturi prezintă germeni, inclusiv rari bacili Döderlein. A doua zi nici o cultură nu mai rămîne sterilă, în vaginul nou-născutelor constatîndu-se microbi polimorfi, în 38% din cazuri asociați cu bacili lactici. În a treia zi bacilii Döderlein sînt prezenți la 98,4% din fetițe, iar în a cincea zi la toate ; se poate spune că în această perioadă în vagin sînt culturi de asemenea bacili. În a doua săptămînă de viață, ca rezultat al scăderii estrogenilor din organismul fetiței, peretele vaginal devine subțire, atrofic, glicogenul din celule scade, pH-ul crește. Bacilul Döderlein diminuează ca frecvență, în a 12-a zi fiind absent la 65% dintre fetițe ; după a 28-a zi de viață nu am mai constatat bacili lactici în vagin. Din a 7-a–a 8-a zi, treptat, o dată cu diminuarea bacililor Döderlein, se instalează o floră cu germeni variați, care devine din ce în ce mai abundentă. Vaginul nu se mai poate opune pătrunderii în ecosistem a microbilor de origine intestinală (colibacili și enterococi), rinofaringiană (Corinebacterium) sau cutanată (streptococi și stafilococi).

În premenarhă, în afară de aerobii amintiți prezenți în vagin după primele săptămîni de viață, anaerobii prezintă o creștere marcată (Hammerschlag, 1978), datorită, probabil, lipsei de estrogeni. Flora anaerobă este calitativ diferită de cea constatată la femeia adultă, diferența principală fiind o mai mare incidență a colonizării cu Bacteroides (24% fragilis și 56% melaninogenicus). C. perfringens nu a fost constatat în vagin în premenarhă (Sîrbu, Ciucă, Ardeleanu, 1977).

La pubertate creșterea endogenă a estrogenilor imprimă alte trăsături ecosistemului vaginal, care va manifesta însușiri noi structurale, funcționale și comportamentale. Protecția și rezistența colpoecosistemului în cursul vieții menstruale depinde de factori multipli, puțin cunoscuți și nu este legată numai de conținutul celulelor în glicogen, grosimea epiteliului și scăderea pH-ului (Huggins, 1981). Se creează noi relații intraspecifice, care fac posibilă reapariția în biocenoză a bacililor lactici. Brusc, flora se modifică în cîteva zile și din gradul III trece în gradul I, cu prezența exclusivă a lactobacililor (Chappaz, 1946). După observații personale, înainte de apariția menstrei această floră se modifică treptat, bacilii lactici coexistînd la început cu o floră polimorfă ; uneori ei apar cînd singurul simptom care indică o activitate ovariană sînt firele de păr din regiunea pubiană. După instalarea pubertății, pînă la menopauză, vaginul este populat de o floră polimicrobiană, inclusiv lactobacili, care se modifică ciclic, datorită modi-

Scanned with OKEN Scanner

ficărilor ciclice ale condiţiilor abiotice, care au rol preponderent în determinarea microclimatului în care se dezvoltă microorganismele.

La femeia adultă *flora normală a vulvei* depinde de organismele prezente în imediata apropiere. Sînt microorganisme aerofile, dintre care mai frecvent au fost identificaţi bacilul pseudodifteric, tetragenus, bac. coliformi, stafilococi, streptococi, difteroizi, enterococi şi sarcine ; se constată, de asemenea, ciuperci din genurile Candida şi Sacharomices. Bacteriile anaerobe prezente la introitul vaginal sînt reprezentate de flora fecală şi provin mai probabil, prin contaminare, din intestin.

Din vaginul femeilor sănătoase, dintre **microbii aerobi** se izolează streptococi din grupul enterococilor care sînt cei mai frecvenţi (Str. Fecalis 10%, Durans 6%, Zimogenes 4%, Liquefaciens 1%) ; mai rar se întîlnesc streptococii lactic, piogenes, viridans şi streptococi din grupul B ; în vagin se constată 25 de specii de stafilococ dintre care 8 cu caractere biologice patogene ; mai frecvent sînt întîlnite speciile alb, epidermoides (foarte frecvent după unii autori ; Bryan, 1982, îl izolează la 41% din pacientele sănătoase), aureu (prezent la 2% Bartelett, 1977 ; 3,3% Saulter, 1980 ; 5,2% Smith, 1982, dintre femeile sănătoase) şi piogen ; enterobacterii (Escherichia coli 10%, Aerobacter Cloace 1%) şi Proteus (vulgaris, mirabilis şi morgani) ; Gardnerella vaginales (Haemofilus vaginalis) prezent la 10–40% dintre femeile sănătoase ; Haemofilus parahemolitic, H. influenze ; Bac. difteroides ; Lactobacilus (acidofilus 85%, casei şi fermetans) ; Neisseria saprofite (N. flava, subflava, perflava, fluorescens, mucosa, cataralis, sica) ; Klebsiela ; Corinebacterium Difteromorf ; Sarcina ; Micrococus ; Seratia ; Citobacter ; Acinebacter ; Florabacterium ; Alcaligenes.

Bacteriile anaerobe sînt în proporţie mare în flora normală a vaginului. Cu toate acestea, tehnicile pentru determinarea lor nu sînt aplicate de rutină, fapt pentru care rezultatele examenelor cito-biocenotice din exsudatul vaginal de obicei le ignoră. S-au izolat din vagin : Peptostreptococcus, Peptococcus, Streptococcus anaerob, Bacteroides (oralis, fragilis, capillosus, bivius, clostridiformis, melaninogenicus), Veillonella, Eubacterium, Clostridium (bifermentas, perfringens, ramosum, difficile), Bifidobacterium, Fusobacterium, Propionibacterium, Lactobaccilus (microaerofil). *Rezultatele studiilor efectuate indică diferenţe mari în ceea ce priveşte flora normală şi patologică. Suzuki* (1971) determinînd flora anaerobă la 90 de femei sănătoase constată Peptostretococcus la 39%, Bacteroides, Veillonella, Fusobacterium frecvent, Peptococcus şi Eubacterium foarte rar. *Finegold* (1977) izolează din vaginul femeilor sănătoase cel mai frecvent Bacteroides, în special fragilis (62%), Lactobacilus (61%), Difteroides (care poate fi şi aerobi) (54%), Bifidobacterium (54%), Streptococi anaerobi (35%). *Katranuschkova* (1980) izolează din vaginul a 100 de femei sănătoase Lactobacilus (96%), Bifidobacterium (18%), Propioni bacterium (12%), Peptococcus (7%). Bacteroides fragilis şi melaninogenicus, precum şi Peptostreptococcus anaerobius, intermedius şi micros, toţi potenţial patogeni, nu au fost găsiţi în vaginul femeilor sănătoase. *Larsen* (1982) consideră că la femeile sănătoase cei mai obişnuiţi dintre anaerobi sînt peptococii şi peptostreptococii ; dintre bacteriacee izolează B. fragilis la 10% dintre femeile sănătoase şi B. bivius la 2% ; mai rar izolează specii de Fusobacterium şi foarte rar Eubacterium şi Veillonella. Dacă streptococul anaerob (nehemolitic, alfa şi beta hemolitic) este prezent în vaginul normal, este un fapt care se discută. Dacă

Scanned with OKEN Scanner

frecvența anaerobilor neclostridieni este mare, cea a anaerobilor sporulați este mică, C. perfringens constatîndu-se numai la 3,57% dintre femeile sănătoase (Sîrbu, Ciucă, Ardeleanu, 1977). Prezența anaerobilor patogeni, în număr mic, în vagin, nu schimbă echilibrul în biocenoză și nu produce modificări patologice în biotop.

Clostridium perfringens, cel mai frecvent anaerob sporulat din natură și patologie, a fost identificat în vagin de Schild (1895). În lucrări mai recente, frecvența bacilului C. perfringens în colpoecosistem indică o variație mare, fiind constatat la 1,4–3,3% dintre femeile investigate. Sîrbu, Ciucă, Ardeleanu (1977), investigînd 376 femei constată microbul în colpoecosistem la 3,57% dintre *adultele sănătoase*. În aceste cazuri frotiul direct a fost nesemnificativ, iar pe prima placă de dispersie au apărut 1–5 colonii de C. perfringens, fapt ce indică o reprezentare numerică slabă, care denotă că ecosistemul vaginal prezintă o *capacitate limitantă* pentru acest microb. Prezența bacilului în vagin, la femeile sănătoase, nu schimbă echilibrul în biocenoză și nu produce modificări patologice în biotop, el constituind o subasociație. În acest vagin „contaminat" cu C. perfringens, microbul este un element neimportant în viața biocenozei, dar el reprezintă o *rezervă biologică* care poate constitui un element de perspectivă în eventualitatea unei schimbări în ecosistem, prin prezența unor țesuturi fetale necrozate.

În prezent se consideră, de către majoritatea autorilor, că nu există sușe nepatogene, că toate tipurile de C. perfringens sînt potențial patogene cu toate că Butler (1943) raportează că din 643 de tulpini izolate din vagin numai 5% erau virulente. În Laboratorul de infecții anaerobe din Institutul „Dr. I. Cantacuzino" Bittner, Ardeleanu, Olinescu (1968) constată că tulpinile izolate în cazurile de gangrenă uterină au aceeași cantitate de toxine ca și tulpinile fecale izolate de la persoane sănătoase.

La *fetițele prepubere*, Ardeleanu, Sîrbu, Ciucă (1975) nu constată anaerobul la nici unul din cele 10 cazuri investigate, datorită probabil pH-ului ridicat, în jur de 7,5 (C. perfringens se dezvoltă în mediu de cultură la pH 6,8) și condițiilor ecologice favorabile dezvoltării populațiilor obișnuit prezente la fetițe, microfaună care constituie un factor limitant pentru anaerobi.

În *menopauză* se constată prezența germenului la 25% din cazurile investigate (Sîrbu, Ciucă, Ardeleanu, 1977), procent semnificativ mai mare decît cel observat la adulte ($0,1 < p < 0,2$). Această frecvență ridicată este favorizată de modificările produse în microecosistemul vaginal de complexul hormonal din climacteriu și foarte probabil de pH-ul în jur de 7. Există în această perioadă o *afinitate ecologică*, o armonie între C. perfringens și celelalte bacterii, pe de o parte și între el și condițiile abiotice din biotopul vaginal pe de alta.

Sarcina determină modificări în colpoecosistem care împiedică dezvoltarea anaerobilor ; din 65 de femei investigate nu am constatat C. perfringens în nici un caz.

La *lăuze* prezența elementelor din lohii (sînge modificat, lambouri de caducă, celule deciduale etc.) și pH-ul în jur de 7, sînt factori ecologici care joacă un rol important în evoluția biocenozei în primele zile după naștere, cînd în microbiocenoza vaginală se constată C. perfringens la 12,5% din lăuzele investigate. Bret și colab. (1966) constată anaerobul în vagin la 20% din lăuze.

Din 117 *bolnave* cu *vulvo-vaginită* investigate (Sîrbu, Ciucă, Ardeleanu, 1977) s-a constatat C. perfringens la o singură femeie cu trichomonază, cu o cenoză microbiană de asociație săracă ; Bret și colab. (1966) constată bacilul la 40% din femeile cu trichomonază. Lipsa bacililor anaerobi sporulați la femeile cu vaginită se explică prin existența în ecosistem a unor condiții ecologice favorabile dezvoltării populațiilor care au determinat vaginita, condiții la care C. perfringens nu se poate adapta, nu poate face față concurenței cu aceste specii, nu este integrat în biocenoză și cînd pătrunde este eliminat din ecosistem.

Micoplasmele sînt constatate relativ frecvent în vaginul femeilor sănătoase. Din cele 10 specii patogene pentru om, patru pot fi găsite în vagin : *Ureaplasma urealiticum*, care grupează formele T, este cea mai des întîlnită, *M. hominis*, mai rar observată, *M. fermentans* și *primatum* foarte rar constatate. Frecvența lor în vaginul femeilor sănătoase crește cu perfecționarea tehnicilor de cercetare ; Csnok (1966) constată micoplasme la 10% dintre femeile sănătoase, Trivolet (1969) la 30%, Bohbot (1981) la 32%.

Scanned with OKEN Scanner

Teodoru și colab. (1981) la 20% micoplasma T și la 11,6% *M. hominis*, frecvențe care pun la îndoială patogenitatea lor. Argumentele în favoarea patogenității și contagiozității sînt mai numeroase însă.

Dintre *chlamidii*, în vagin trăiește *Chlamidia trachomatis*. Din 166 de femei la care microorganismul a fost constatat în fluidul vaginal, 20% nu aveau nici un simptom (Siboulet, 1981). În S.U.A. și Europa Occidentală 5–20% dintre femeile adulte, aparent sănătoase, sînt purtătoare de chlamidii (Tarasova, 1981).

Dintre *rickettsii* a fost constatată în vagin numai *R. burnetti*.

Colpoecosistemul este populat de o mare varietate de *virusuri*. *Virusul herpetic*, la care unica gazdă este omul, în 99% din cazuri determină o infecție subclinică ; virusul de tip 1 este rar întîlnit în vagin iar cel de tip 2 relativ frecvent. *Virusul Epstein-Barr*, virus din grupul herpesvirusurilor, recunoscut ca factor etiologic al tumorii limfatice Burkitt ca și al mononucleozei infecțioase, a fost izolat din vaginul femeilor aparent sănătoase. *Virusul citomegalic*, care aparține grupului de virusuri herpetice, este, deseori, constatat în vagin, în timp ce boala clinică apare rar ; vaginul gravidelor este de 6 ori mai receptiv la acest virus decît restul femeilor (Wrinberg, 1983). Dacă pentru *virusul hepatitei virale A*, datele nu sînt îndeajuns de concludente (Voiculescu, 1984), *virusul hepatitei virale B* și probabil și cel al *hepatitei non A — non B* pot fi izolați din exsudatul vaginal. *Virusul hepatitei B* este de regulă constatat în vaginul femeilor cu hepatită virală acută ; purtătoarele unor titruri ridicate de HB_3Ag, prezintă virusul în vagin. Din cele *15 virusuri ale papiloamelor umane* (VPH) cunoscute, din regiunea vulvo-vaginală a femeilor cu condiloame s-a izolat în 90% din cazuri tipul 6 (VPH_6). Enterovirusurile non-poliomielitice, Coxsackie și ECHO, sînt întîlnite în vagin, datorită diseminării pe cale sanguină sau mai probabil, prin contaminare din zona anală.

Sarcina realizează condiții ecologice favorabile dezvoltării biocenozei vaginale normale. Examinîndu-se microbiocenoza colpoecosistemului la 200 de gravide s-a constatat la 185 bac. Döderlein în vagin (Tarasova, 1981) ; aceștia mențin aciditatea vaginală prin producerea acidului lactic în timpul proceselor metabolice (Eschenbach, 1983) ; pH-ul scăzut la rîndul lui favorizează creșterea lactobacililor și a altor organisme acidofile și contribuie la prevenirea populării vaginului cu bacterii patogene ; aderența lactobacteriilor, *in vitro*, la celulele epiteliale este cu 10 la 20% mai mare la pH 5,5 decît la pH 7 (Larsen, 1982). Creșterea lactobacililor în timpul sarcinii au determinat pe Larsen și Galask (1980) să afirme că „modificările fiziologice care au loc în vagin în timpul sarcinii servesc la protecția fătului... flora devine progresiv mai benignă în timpul sarcinii". Pe parcursul stării de gestație flora microbiană vaginală se schimbă foarte puțin, constatîndu-se o ușoară creștere a streptococilor anaerobi și a micoplasmelor (Alessandrescu, 1984). În mod obișnuit numărul de anaerobi nesporulați scade iar cei sporulați dispar ; din 65 de femei gravide la care s-au căutat anaerobi sporulați, prin însămînțări pe bulion V.F., regenerat, n-au fost constatați în nici un caz (Sîrbu, Ciucă, Ardeleanu, 1977). Puțini autori (Ankurskaia și colab., 1982 ; Repina, 1982 ; Akunț și colab., 1984) consideră că modificările hormonale și imunologice din timpul sarcinii creează condiții favorabile dezvoltării microflorei patogene și potențial patogene. Cînd

Scanned with OKEN Scanner

are loc o modificare a biocenozei în biotop, creşte morbiditatea perinatal (Minkoff, 1984).

La *lăuze*, prezenţa elemntelor din *lohii* (sînge, lambouri de caducă şi deciduă etc.), care constituie o energie suplimentară în biotop şi pH-ul în jur de 7, sînt factori ecologici care joacă un rol important în evoluţia biocenozei, în primele zile după naştere, cînd se constată o floră predominant anaerobă ; mai frecvent s-au izolat Peptostreptococcus, Bacteroides, Fusobacterium şi Propionibacterium (Finegold, 1977). C. perfringens a fost constatat în vaginul a 12,5% (Sirbu şi colab., 1977) şi 20% (Bret, 1976) din lăuze. Din a 3-a—a 5-a zi a lăuziei dintre aerobi, Escherichia coli se dezvoltă cel mai mult (Smith şi colab. 1982). Din a şasea zi a lăuziei apar în vagin bacili lactici. În primele zile ale puerperiumului *la vacă*, numărul de germeni din lohii creşte de la 35 000 la aproape 6,5 milioane/ml. După aproximativ 2 săptămîni se constată o descreştere progresivă a acestora.

În **menopauză**, schimbarea condiţiilor abiotice, datorită scăderii estrogenilor (epiteliul vaginal pierde glicogenul, devine atrofic, pH-ul creşte, dispar lactobacilii), determină o modificare radicală în structura biocenozei, ducînd la apariţia unei populaţii noi. Crescînd potenţialul biotic al microorganismelor, există o tendinţă de creştere a bacteriilor, care va fi limitată treptat, după o perioadă de creştere exponenţială, datorită competiţiei pentru spaţiu şi hrană ; rata cu care este folosită energia tinde să egaleze rata de producere a sursei de hrană. În timpul tratamentelor cu estrogeni anaerobii scad, cu excepţia lactobacililor (Larsen, 1982).

2.5. Structura ecosistemului

Structurile colpoecosistemului sînt integrate sistemic, potrivit legilor care acţionează în lumea vie. Ca la toate ecosistemele şi celui vaginal i se disting *trei funcţii : energetică, a circuitului substanţelor şi funcţia de autocontrol.*

2.5.1. Funcţia energetică

În activitatea intensă din colpoecosistem se *cheltuieşte energie* pentru sinteza substanţelor organice, proprii microorganismelor, pentru activitatea şi înmulţirea lor şi pentru producerea de căldură, în vagin temperatura fiind mai ridicată decît în restul organismului. *Producţia primară de energie realizată în colpoecosistem de sîngele menstrual, de plasma transsudată în vagin* (care are loc continuu predominant prin 1/3 internă a vaginului şi este resorbită prin 1/3 externă), de *glera cervicală şi de celulele descuamate*, reprezintă sursa de hrană pentru *consumatorii primari, microorganismele*, care în majoritate, descompun şi mineralizează substanţele organice din fluidul vaginal ; *cataboliţii activităţii* lor constituie sursă de energie pentru alte microorganisme. *Consumatorii primari, microorganismele, după moarte contribuie la mărirea bugetului energetic, pentru consumatorii secundari, tot microorganisme.* Microfauna vaginală prezintă un metabo-

Scanned with OKEN Scanner

lism intens, avînd ca rezultat o multiplicare extrem de rapidă (timp de generație în jur de 20 de minute), ritmul de distrugere fiind același. Bacteriile, protozoarele și ciupercile moarte, intră în structura masei organice a vaginului, constituind un stoc de energie potențială, o sursă importantă de hrană în ecosistem.

2.5.2. Circuitul substanțelor

Structura microorganismelor din vagin este la fel de complexă ca și cea a organismelor superioare. Nucleul este bogat în proteine, inclusiv în acid ribonucleic și dezoxiribonucleic. Citoplasma este bogată în granulații de glicogen, amidon și lipide. Pereții celulari sînt constituiți din glucide, proteine și lipide, acestea din urmă lipsind la bacteriile Gram pozitive. În structura microorganismelor vaginului se constată o cantitate de substanțe minerale, cuprinsă între 2 și 5% din greutatea lor uscată, elementele principale conținute în cenușa germenilor fiind fosforul, potasiul, sodiul, magneziul, calciul, sulful, clorul, fierul, cuprul, magneziul și zincul. Microorganismele din vagin fabrică exo- și endotoxine, pentru care au nevoie de materie primă ; în plus, pentru activitatea intensă a microfaunei este necesară o cantitate de material energetic. *Necesitățile microfaunei vaginale deci, pentru constituirea structurii ei, formarea enzimelor și a materialului energetic sînt mari. Pe de altă parte colpoecosistemul este caracterizat printr-o bogăție luxuriantă de substanțe nutritive, în cea mai mare parte stocate sub formă de materie organică. Necesitățile mari ale microfaunei pe de o parte și cantitatea mare de energie disponibilă pe de alta, determină o activitate intensă, un circuit rapid al energiei în ecosistem.* Microorganismele sînt adaptate colpoecosistemului, în timpul evoluției lor fiind selectate acele căi metabolice și mecanisme de reglare, care le asigură eficiența maximă. Cu toate că nu se poate evalua rolul fiecărei specii din biocenoza vaginală în transferul de materie și energie, toate populațiile îndeplinesc un anumit rol, o anumită funcție în transferul de materie și energie, consumînd o anumită hrană și reprezentînd la rîndul lor o sursă de energie pentru alte specii ; fiecare microorganism reprezintă o verigă în transferul și transformarea substanțelor și a energiei în colpoecosistem. *Microorganismele vaginului* cu exigențe nutritive diverse, *pentru biosinteză și reacții energetice au la dispoziție șase surse de energie : sîngele menstrual, plasma transsudată, celulele descuamate, mucusul cervical, microorganismele moarte și cataboliții microorganismelor.*

Microfauna ecosistemului vaginal, pentru procurarea energiei, intervine în reacții chimice foarte complexe, reacții care variază de la o specie la alta.

Cea mai mare parte a microorganismelor din vagin folosesc ca sursă de energie glucidele, procesul de glicoliză aerobă și anaerobă însoțindu-se de eliberarea de energie. Celule vaginale conțin enzime capabile de a transforma glicogenul în glucoză. Microfauna ecosistemului de asemenea scindează glucidele, grație gluconidazei : streptococii, de exemplu, în anaerobioză degradează glucoza și alte hexoze pînă la acid piruvic ; stafilococii cu putere glicolitică marcată fermentează glucoza, galactoza și xiloza ; haemophilus vaginalis fermentează glucoza și xiloza ; bac. coli trans-

formă 30,4% din glucoză în acid lactic și 10% în acizi volatili, dintre care predomină butilen-glicolul ; bacilii lactici modificînd pH-ul, prin degradarea glucozei pînă la acid lactic, au rol ecoprotector ; ciupercile pot fi identificate după glucidele pe care le fermentează ; Trichomonas vaginalis metabolizează glucoza pînă la bioxid de carbon și apă, în organismul lui putînd fi puși în evidență acizii piruvic, lactic și succinic.

Bacteriile vaginale cu o putere de sinteză mică sînt incapabile de a sintetiza glucide ; ele încorporează monozaharidele din vagin și rar folosesc alcooli și acizii grași pentru sinteza hidrocarbonatelor.

Microorganismele proteolitice din vagin hidrolizează proteinele în peptide, cu ajutorul enzimelor extracelulare (exoenzime). Acestea, la rîndul lor, sînt hidrolizate de peptidaze (enzime liberate prin autoliza bacteriilor), pînă la aminoacizi, cu eliberarea de energie. Activitatea proteolitică este limitată în vagin la anumite specii, majoritatea anaerobe. Peptostreptococcus, Peptococcus, Veillonella, stafilococii, Trichomonas vaginalis scindează proteinele în polipeptide și dipeptide prin proteinaze, apoi în aminoacizi prin polipeptidaze și dipeptidaze. Aceștia pot fi asimilați ca atare de alte microorganisme sau proteoliza se prelungește și aminoacizii sînt degradați de enzime endocelulare ; Bacilul coli și Proteus vulgaris, de exemplu, produc o enzimă care îi hidrolizează pînă la acid piruvic și amoniac ; amoniacul produs este aproape nedetectabil în vagin, fiind folosit imediat de alte bacterii pentru sinteza aminoacizilor proprii. Pentru C. perfringens sursa de energie sînt numai aminoacizii, el neputînd utiliza glucidele.

Carbohidrații colpoecosistemului determină o diminuare a oxidării aminoacizilor, prin scăderea pH-ului, care diminuează sau inhibă decarboxilarea enzimelor și prin inducerea unor schimbări în constituția enzimatică a bacteriilor, care duc și ele la descreșterea compușilor azotați ca sursă de energie, fără a modifica participarea lor la sinteze ; *este o adaptare în colpoecosistem de folosire a carbohidraților ca material energetic și de economisire a aminoacizilor necesari sintezei microfaunei.*

Pentru *sinteza proteinelor*, sursa de azot pentru microorganismele vaginului poate fi atît organică cît și anorganică. Unele folosesc săruri de amoniu și nitriți (ca și plantele) convertindu-le în aminoacizi ; Pseudomonas și C. perfringens, de exemplu, au un echipament enzimatic complex, pentru sinteza tuturor compușilor proprii. Alte microorganisme folosesc aminoacizi, care pătrund în celulă, unde sînt resintetizați în forme specifice, proteine, enzime sau structuri celulare (membrană, citoplasmă, cili, fimbrii etc.) ; Trichomonas vaginalis, de exemplu, asimilează din mediile de cultură leucina, izoleucina, arginina și histidina. Micoplasmele din vagin sintetizează proteine. Chlamidiile au enzime pentru sinteza ADN și ARN, care sînt active numai după pătrunderea corpilor elementari în celulele vaginale, dar sînt inacapabile să producă compuși macroergici (ATP), pentru stocarea și utilizarea energiei ; se vorbește în acest caz de *parazitism energetic*. Multiplicarea virusurilor are loc exclusiv în celulele vaginale vii (nu în cele descuamate), care le furnizează atît materialul de construcție (aminoacizi, baze nucleinice etc.) cît și întregul dispozitiv celular efector (ribozomi, enzime activatoare de aminoacizi, ARN etc.) ; se vorbește în acest caz de *parazitism absolut*.

Activitatea lipolitică se întîlnește la numeroase specii, anaerobe în special. Ea se exercită prin acțiunea lipazei exo- și endocelulare, care trans-

Scanned with OKEN Scanner

formă grăsimile în acizi graşi oxidaţi sau reduşi şi glicerol, cu eliberarea de energie. C. perfringens prin alfatoxină hidrolizează lecitina şi sfingomielina din membranele celulare. Activitatea lipolitică a fost pusă în evidenţă şi la bacterii aerobe ca bac. coli, stafilococ aureu, streptococ, pneumococ.

Sinteza acizilor graşi este realizată de microorganismele vaginului, mai frecvent din hidraţi de carbon, prezenţi din abundenţă în vagin. Micoplasmele iau din conţinutul vaginal acizi graşi şi colesterol pentru sinteza membranei plasmatice iar flagelatul Trichomonas vaginalis absoarbe colesterol pe care îl foloseşte neschimbat, din lipsa unor mecanisme enzimatice pentru sinteza lipidelor esenţiale.

În afară de apă care reprezintă 75% din greutatea microfaunei, biocenozei vaginale îi sînt indispensabile toate elementele necesare elaborării structurii ei.

Dintre *substanţele minerale*, biocenozei vaginale îi sînt necesare în primul rînd carbonul, azotul, fosforul şi sulful. Sursa de carbon organic sînt glucidele. Azotul prezent în fluidul vaginal sub formă de compuşi azotaţi şi amoniac, provine din metabolismul aminoacizilor ; sulful este încorporat sub formă de sulfaţi ; fosforul, element esenţial din punct de vedere energetic, care face parte din acizii nucleici ai microorganismelor, din coenzime şi din ATP, este încorporat de microorganisme sub formă de fosfaţi anorganici. În cantităţi mai mici sînt necesari ionii metalici : magneziu, potasiu, sodiu, clor, fier şi calciu şi, în cantităţi infinitezimale, cupru, zinc, mangan, cobalt, molibden, vanadiu, bor şi iod. Toate aceste elemente care pot fi puse în evidenţă în vagin, sînt necesare pentru creşterea bacteriilor, pentru formarea enzimelor, pentru elaborarea pigmenţilor, vitaminelor şi de către unele bacterii a antibioticelor.

Factorii de creştere, substanţe indispensabile dezvoltării bacteriilor, pe care sînt incapabile să îi sintetizeze, corelaţi cu structura sistemelor enzime/coenzime, sînt necesari în cantităţi extrem de mici : biotina pentru stafilococul aureu în concentraţie mai mică decît 10^{-10}M (în fluidul vaginal concentraţia este de 1,5 γ % ml), cisteina pentru gonococ, în concentraţie de 10^{-6}M (în vagin concentraţia este de 10 γ % ml), tiamina pentru lactobacili, piridoxina pentru unii anaerobi în special pentru C. perfringens, acidul nicotinic pentru proteus, metionina pentru streptococus fecalis ; Haemophilus vaginalis cu un echipament enzimatic mai redus, necesită doi factori de creştere, hemina şi coenzima A.

2.5.3. Funcţia de autocontrol

Funcţia de autocontrol, a treia funcţie a colpoecosistemului este un rezultat al conexiunilor reciproce dintre speciile componente şi dintre acestea şi factorii abiotici. Există relaţii complexe între componentele esenţiale ale ecosistemului, fiecare populaţie fiind legată de mediul abiotic şi de celelalte populaţii prin conexiuni pe care niciodată nu le cunoaştem complet. Existenţa comunicaţiilor dintre o populaţie şi biotopul vaginal, presupune emiterea unor semnale codificate de către mediul vaginal, recepţia acestora de către biocenoză, decodificarea semnalelor, interpretarea lor şi efectuarea răspunsului adecvat. Microorganismele trăiesc în vagin într-un mediu chimic foarte complex, fiecare compus, fiecare moleculă, fiind purtătoare de infor-

Scanned with OKEN Scanner

mații. Prin fenomenele chimice determinate, populația colpoecosistemului are posibilități inepuizabile de a modifica structura chimică a conținutului vaginal, eliminînd în mediu compuși biochimici de o extraordinară diversitate ; rolul autocontrolului este de a limita aceste schimbări.

Necesitatea acestui sistem cibernetic de autocontrol apare și din faptul că pe de o parte cantitatea de energie existentă în colpoecosistem este limitată, iar pe de alta, potențialul de înmulțire al oricărei specii din vagin, dacă nu ar fi stăvilit, ar duce la epuizarea resurselor biotopului. În aceste condiții menținerea populațiilor în colpoecosistem în anumite limite, păstrarea unei stări de echilibru între populațiile componente, care să nu permită oscilații numerice mari, impune cu necesitate, pe de o parte, refacerea resurselor energetice, iar pe de alta, controlul înmulțirii fiecărei populații, menținerea nivelului ei numeric la o valoare cît mai apropiată de cea optimă ; în colpoecosistem fiecare specie este supusă unui control multiplu din partea biotopului și a unui număr mai mare sau mai mic de specii.

2.6. Acțiunea biotopului asupra microorganismelor

Sub acțiunea habitatului microorganismele prezintă modificări variate. La venirea în contact cu factori nefavorabili din fluidul vaginal, de exemplu, *paraziții Trichomonas vaginalis*, își strîng flagelii, devin mobili, *se rotunjesc*, micșorîndu-și suprafața în contact cu mediul extern. Rotunjirea este o reacție favorabilă speciei, prezintă un fenomen de apărare, care îi permite depășirea unei perioade critice, prin micșorarea suprafeței — sfera este figura geometrică, care la volum egal are cea mai mică suprafață — atenuează efectul factorului nociv (Ciucă și Mihalache, 1972) ; prin rotunjire, concomitent cu micșorarea volumului, are loc și o diminuare a schimburilor cu mediul extern. *Aglomerarea paraziților* de Trichomonas vaginalis este o formă organizatorică, un fenomen de adaptare prin care, micșorîndu-și suprafața în contact cu mediu, rezistă mai ușor influențelor nocive din biotop (Ciucă și Mihalache, 1972). Această îngrămădire favorizează crearea în jurul lor a unei concentrații mai mari a exotoxinelor secretate de paraziți (Friedrich E., 1981). Thurner J. și colab. (1978) izolează o sușe de Trichomonas vaginalis, rezistentă la metronidazol.

Și la unele bacterii se constată adaptări de ordin structural și funcțional la factorii „nefavorabili" din biotop. *De exemplu*, din cele 74 de forme de *Neisseria gonorrhoeae* (NG) tipizate pînă în prezent, patru, prin modificările prezentate, prezintă o importanță epidemiologică deosebită : a. formele L ale gonococului, elemente de dimensiuni submicroscopice, reversibile la forma comună de NG, cu aceleași proprietăți antigenice, mai puțin pretențioase sub raportul condițiilor necesare existenței și, prin aceasta, capabile să reziste suprasolicitărilor, deci și antibioticelor ; b. alt aspect „modificat" al NG semnalat în anul 1973 de Nedebach, constă în capacitatea de încapsulare a germenului, în condiții nefavorabile de mediu ; c. există specii de NG (Buchanan, 1978) cu peri (pili) pe suprafață, care le dau posibilitatea să se fixeze pe celulele epiteliale ale vaginului, rezistînd fagocitozei granulocitelor neutrofile ; d. în 1976 în California la 15 bolnavi cu

Scanned with OKEN Scanner

gonoree (13 bărbați și 2 femei), care au primit doze importante de penicilină, s-a constatat că eșecul terapeutic s-a datorat penicilinazei produse de gonococ.

Sporul apare la unele bacterii (la Clostridium, de exemplu) ca o formă de rezistență, în care procesele vitale devin lente, fapt ce permite o longevitate remarcabilă. Spori datînd de milenii descoperiți în mumiile egiptene sau în calota ghețurilor polare, au putut germina, refăcînd forma și însușirile bacteriei respective. Concentrația de apă mult scăzută (3–5% față de 60–70% cît este la forma vegetativă) asigură acestei formațiuni atît rezistența, cît și longevitatea.

2.7. Trăsăturile biocenozei

Deoarece nu toate microorganismele au aceeași importanță în viața colpobiocenozei voi aminti unele **trăsături care permit caracterizarea mai completă a rolului diferitelor specii în activitatea biocenozei.**

2.7.1. Dominanța

Dominanța este un indice prin care se exprimă influența uneia sau mai multor specii asupra structurii și funcționării biocenozei. În colpoecosistem unele specii, prin numărul indivizilor, prin biomasa lor sau prin alte activități, au rol esențial în controlul biocenozei, în menținerea structurii și funcționării ei. Bacilul Gram pozitiv, anaerob facultativ, descris în 1892 în monografia lui *Döderlein*, în vaginul femeii sănătoase, prezent la 17% pînă la 96% dintre acestea (Rogosa și Sharp, 1981), este specia dominantă, prin proprietățile sale, avînd un rol hotărîtor în biocenoză, dirijînd viața în colpoecosistem ; el controlează colonizarea vaginului cu microorganisme (Minkoff, 1984). Lactobacilii *în vitro*, inhibă aderența germenilor Gram negativi pe suprafața celulelor epiteliale (Larsen și colab., 1982). *Abundența* unei populații indică specia dominantă, iar într-o stare patologică se poate presupune că ea a determinat modificările. Spiegel (1980), *de exemplu*, constată *Gardnerella vaginale* la 52% dintre femeile sănătoase și la un număr asemănător dintre cele cu vaginită ; la femeile sănătoase concentrația ei este mai mică de 10^5 colonii/ml, iar la cele cu vaginită, mai mare. În vagin nu totdeauna abundența unei specii, determină și dominanța ei, populația putînd exercita controlul și pe alte căi. Bacilul Döderlein, fungiile și trichomonasul, deși din punct de vedere al abundenței, deseori prezintă valori mai mici decît ale altor specii, cînd sînt prezenți, imprimă caracterele ecosistemului.

2.7.2. Fidelitatea

Fidelitatea exprimă tăria legăturilor unor specii cu ecosistemul. Din acest punct de vedere, microorganismele colpoecosistemului se pot împărți în *specii caracteristice, preferențiale, intîmplătoare și indiferente*. Cele *caracteristice* sînt legate strict de ecosistem și nu se pot dezvolta în altele. Bac.

Scanned with OKEN Scanner

Döderlein este un locuitor caracteristic al vaginului. Sspeciile *preferențiale* se pot dezvolta și în alte ecosisteme, dar preferă pe cel vaginal. Trichomonas vaginalis trăiește și în uretră, mai rar în vezică, excepțional în uter și trompe, dar preferă colpoecosistemul. Candida albicans preferă regiunea vulvară, iar gonococul, vaginul în premenarhă și climacteriu, uretra și endocolul la femeia adultă. Speciile *întîmplătoare (străine)*, caracteristice altor ecosisteme ajunse în vagin, pot avea un anumit rol în viața biocenozei, ca microbii de origine intestinală (Escherichia coli și C. perfringens preferă intestinul, dar se întîlnesc și în vagin) sau cutanată (streptococii). Speciile *ubicvitare sau indiferente*, specii cu valențe ecologice multiple, care pot exista în multe ecosisteme, sînt bacterii cu o mare flexibilitate metabolică, cu capacitate de adaptare la condiții foarte variate de mediu ca, de exemplu, stafilococul alb sau aureu, care se constată pe toate mucoasele, pe tegumente, în colon, pe alimente etc.

2.7.3. Relații interspecifice

Relațiile interspecifice întîlnite în ecosistemul vaginal sînt de o diversitate și complexitate extraordinară. Literatura nu reușește să cuprindă întreaga bogăție de relații, iar de multe ori aprecierile variază de la un autor la altul, fapt pentru care sistematizarea acestor relații în colpoecosistem este dificilă. Din cercetarea relațiilor interspecifice, se poate constata că, practic, totdeauna un microorganism se află în relații nu numai cu o singură altă populație, ci este, într-un fel sau altul, corelat cu numeroase alte specii din acest nivel trofic și, uneori, și din nivelurile trofice vecine (uretră, glande Bartholin, col, uter). Aceste conexiuni reprezintă rezultatul adaptării reciproce a populațiilor, a acțiunii selecției, biocenoza apărînd ca o rețea de conexiuni între populațiile componente.

Teoretic coabitarea a două specii poate avea pentru fiecare din ele o influență pozitivă (favorabilă), negativă (defavorabilă) sau nulă (neutră).

2.7.4. Comensalismul

Comensalismul este o influență favorabilă, relația fiind obligatorie pentru supraviețuirea comensalului, în timp ce gazda nu este afectată de această conviețuire. Ca *exemplu*, voi descrie *conviețuirea gonococului cu trichomonasul*, acest aspect fiind deosebit de *important pentru practică*. Protozoarul nu are tub digestiv, iar încorporarea particulelor se face în special prin fagocitoză. Trichomonasul se apropie și se lipește de celula microbiană sau prinde gonococul cu ajutorul flagelilor, formează o invaginare la suprafață, înfundă celula microbiană, reface integritatea membranei și formează fagozomul, cu microorganismul înglobat în el. Dacă fagocitoza rămîne în acest stadiu, are loc o fagocitoză neterminată sau nefinalizată. De obicei, fagozomul se deplasează spre organitele celulare, formînd fagolizozomul, unde fermenții lizozomici ai aparatului Golgi, duc la terminarea reacției fagocitare ; eliminarea reziduurilor se face prin fagocitoză inversă. În cazul fagocitozei neterminate, celula fagocit protejează gonococul, făcîndu-l inaccesibil medicamentelor. În perioada terapiei antimicrobiene diplo-

Scanned with OKEN Scanner

cocii nu numai că supraviețuiesc, dar se și înmulțesc în fagozom ; prin fagocitoză inversă ajung în vagin, explicînd recidivele. Uneori microbii încapsulați, ca streptococul și stafilococul, rezistă la acțiunea fermenților lizozomici ai trichomonasului.

2.7.5. Cooperarea

Cooperarea constă în asocierea a două specii, fiecare dintre ele putînd trăi și izolat, dar la care asocierea le creează un avantaj. Se descrie o corelație strînsă între frecvența streptococilor (predominant nehemolitici) și creșterea gradului de infestare trichomonazică, frecvența acestora crescînd de la 12,8% cît se constată la femeile sănătoase, la 64,5% la cele infestate, cu leucoree abundentă. De asemenea, incidența micoplasmei crește de la 10,5% la femeile neinfestate, la 59% la cele cu mulți paraziți în vagin. Creșterea frecvenței streptococilor și micoplasmei, în aceste circumstanțe, reflectă *afinitatea ecologică* între trichomonas, micoplasme și streptococi.

Multiplele mecanisme ale *sinergismului bacterian* sînt insuficient studiate. Vaginita nespecifică este determinată, de regulă, de un *complex bacterian aerob – anaerob* (Eduard, 1981). Infecția este inițiată de germeni aerobi sau facultativ anaerobi, fungii sau protozoare care penetrează mucoasa, creînd drum anaerobilor și scad potențialul de oxidoreducere local ; în plus se pare că elaborează un factor de creștere pentru anaerobi. Prin aceste mecanisme flora aerobă din vagin crește patogenitatea celei anaerobe. De exemplu, în asociația E. coli + anaerobi, colibacilul potențează, crește patogenitatea anaerobilor. În aceste infecții vaginale este mai corect spus infecții sinergice decît mixte, virulența fiind mai mare decît suma virulențelor germenilor implicați. În infecțiile vaginale se pune în evidență de multe ori o *floră anaerobă mixtă*, cu 2–6 specii. În cazurile severe se întîlnește Bacteroides fragilis sau melaninogenicus împreună cu Peptostreptococcus, Peptococcus, Propionibacterium în proporții variate. Această *infecție anaerobă sinergică* se constată și experimental, prin inoculări la cobai (Katranuschkova, 1980). Tot experimental Kelly (1978) constată un sinergism în infecțiile locale ale cobaiului între B. fragilis și E. coli. Bitner și Ardeleanu (1982) constată la șoareci o creștere, statistic semnificativă, a mortalității animalelor inoculate cu culturi de B. fragilis, în amestec cu culturi de E. coli (aceasta din urmă în doză subletală) față de mortalitatea celor inoculați numai cu B. fragilis sau numai cu E. coli.

2.7.6. Competiția

Dintre *influențele negative* competiția este cea mai des întîlnită în colpoecosistem. **Competiția interspecifică** este interacțiunea a două populații, în care una influențează defavorabil pe cealaltă ; două specii cu aceleași exigențe nu pot coabita, una din ele fiind eliminată din vagin. *Bacilul difteroid*, nepatogen pentru vagin, dintre microbii Gram pozitivi este cel mai frecvent întîlnit în colposistem, după lactobacil. El are un rol protector prevenind colonizarea colpoecosistemului cu specii mai virulente (Brown, 1982). El blochează complet *in vitro* și *in vivo* aderența Klebsielei pneumo-

Scanned with OKEN Scanner

niae la celulele vaginale și inhibă parțial aderența tulpinilor de Pseudomonas aeruginosa (Chan, 1984). În cazul gonoreei la fetițe și femei în menopauză, *de exemplu*, după pătrunderea gonococului în vagin au loc transformări catastrofale, în colpofaună producîndu-se o substituție aproape totală a florei normale prin gonococ. Este descris un antagonism marcat între bacilii lactici și stafilococul aureu ; după introducerea culturilor de lactobacili în vagin stafilococul aureu dispare (Akunț și Erzinkian, 1984). Alt *exemplu* este relația de excludere dintre Trichomonas vaginalis și virusurile herpetice, virusurile lipsind constant din vaginul femeilor cu trichomonază. Există în ecosistemul vaginal și o **competiție intraspecifică,** cînd numărul microorganismelor unei specii este ridicat. Există o densitate optimă a microorganismelor în colpoecosistem pentru fiecare specie, după depășirea căreia asistăm la fenomenul de autolimitare, habitatul conținînd o cantitate mare de produse de metabolism, mai mult sau mai puțin toxice. De *exemplu*, cînd numărul bac. Döderlein este mare, acidul lactic, crescînd peste nivelul maxim tolerabil, joacă rol de factor ecologic limitant pentru lactobacili.

2.7.7. Amensalismul

Amensalismul este o relație de competiție întîlnită în colpoecosistem, în care un component al biocenozei este inhibat în dezvoltare de substanțe elaborate de alte microorganisme ; exemple : 1. bacilul lactic nu permite o creștere a bacteriilor care nu pot tolera mediul acid ; 2. multe bacterii din vagin (stafilococ, coli etc.), limitează numărul bacililor lactici, aceasta fiind o necesitate pentru menținerea echilibrului în biocenoză ; în cazul dezvoltării numerice a bacililor Döderlein asistăm la modificări importante ale biotopului, la apariția vaginitei cu lactobacili, cu pH scăzut, prurit, care favorizează dezvoltarea candidelor ; 3. *in vitro* înmulțirea bac. N. gonorrhoeae este inhibată de tulpini de anaerobi cu Bifidobacterium, Clostridium și Fusobacterium. *„Războiul chimic" între microorganisme contribuie la menținerea echilibrului în colpoecosistem.*

2.7.8. Neutralismul

Neutralismul este reprezentat în vagin de populații independente, care nu au nici o influență asupra celeilalte. Lactobacilul, de *exemplu*, coexistă frecvent cu Haemophilus vaginalis și Leptotrix vaginalis.

2.8. Modificările biocenozei

În colpoecosistem biocenoza trăiește într-un mediu plin de mesaje, transmise pe căi fizice, chimice, biologice, dezvoltarea biocenozei fiind un proces ordonat de modificările din biotop. Datorită faptului că factorii abiotici din colpoecosistem nu au valori constante, microfauna vaginală

Scanned with OKEN Scanner

nu se află decît în puține cazuri într-un echilibru stabil, ci în cadrul unui domeniu de stabilitate, dinamica ei prezentînd *schimbări aritmice, ritmice și succesive.*

2.8.1. Schimbări aritmice

Dintre multiplii factori care pot modifica biocenoza, amintesc modificările hormonale, în special ale estrogenilor, diabetul, boli anergizante, condiții patologice în colpoecosistem, ca displazii cervicale, polipii cervicali, vegetații veneriene, neoplasme cervico-vaginale, corpi străini. Schimbările aritmice au loc aproape zilnic în colpoecosistem. Dintre factorii care determină variații ale sistemului populațional amintesc : administrarea unor medicamente, în special antibiotice și preparate hormonale, ingestia unor alimente, ca, de exemplu, cantități mari de glucide, spălături vaginale, uneori cu substanțe iritante, contacte sexuale mai dificile cu soluții de continuitate pe peretele vaginal, în timpul defecării sau a urinatului are loc o migrație a microorganismelor din ecosisteme vecine etc.

Unele specii din vagin au o mare labilitate adaptativă, putînd rezista la variații mari ale mediului, ca enterococii de exemplu. Bacilul Döderlein este populația cea mai fragilă. Perturbarea ecosistemului prin orice gest, chiar prin *irigații vaginale* cu apă curentă, afectează această specie, dezechilibrînd biocenoza ; dispariția lactobacililor, dezorganizînd mecanismele fragile care asigură homeostazia ecosistemului, poate determina explozii numerice ale altor specii. *Prezența penicilinei sau metronidazolului* în biotop determină înmulțirea micoplàsmelor și/sau fungilor care devin patogeni. Modificări marcate ale biocenozei am constatat la femei cu mucoasa vaginală sensibilă la ingredientele introduse în ovule, folosite în scop terapeutic sau contraceptiv, cînd se produc *vaginite de contact, alergice.*

Prezența *steriletului* modifică biocenoza. Ansel (1981) constată vaginită nespecifică la 20% dintre femeile cu sterilet și numai la 6% din lotul martor ($p<0,01$). Liskin (1982) constată, de asemenea, de 4 ori mai frecvent vaginite nespecifice, la femeile cu dispozitiv intrauterin contraceptiv decît la un lot martor, steriletul favorizînd dezvoltarea bacteriilor anaerobe. Kivijörvi și colab. (1984) constată *Actinomyces israeli* la 5,2% din femeile cu dispozitiv intrauterin contraceptiv și vaginită nespecifică. Actinomyces israeli este un comensal normal în gură și intestin ; Lord (1910) îl izolează din carii și amigdale. Cu mult timp în urmă, în 1926, Draper și Studdiford au considerat că vaginul a fost poarta de intrare a microorganismului care a cauzat actinomicoza trompelor și ovarelor, la o femeie care purta un dispozitiv intrauterin. Surur (1974) adună din literatură aproape 300 de cazuri de actinomicoză pelviană la femei cu sterilet. Kozower (1976) arată că actinomicoza pelviană, cu toate că se întîlnește rar, este o entitate bine definită și că este rezultatul unei infecții ascendente din vagin. Tohiai (1976) raportează 26 de cazuri de actinomicoză pelviană, constatînd că boala poate fi determinată de asocierea bacteriei Actinomyces israeli cu orice fel de contraceptiv – intrauterin ; dispozitivele care conțin cupru predispun mai mult la infecții, deoarece proprietatea reductoare a cuprului favorizează creșterea microorganismelor anaerobe. O'Brien și Roth (1977) consideră că infecția cu Actinomyces israeli nu este diagnosticată, deseori, nu numai pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru dificultatea cultivării bacteriei, dar și pentru că asocierea dispozitivului intrauterin cu acest organism este necunoscută. Buckey și colab. (1978) recomandă frotiuri Babeș-Papanicolaou anual, la femeile care poartă dispozitiv contraceptiv intrauterin, ca metodă de determinare a infecției cu actinomicete ; eficacitatea lor depinde de pregătirea citotehnicianului. În ultimii ani a fost observată o creștere a incidenței actinomicozelor pelviene la femei care poartă un dispozitiv contraceptiv intrauterin ; nu există îndoială asupra asocierii între actinomicoza genitală și folosirea steriletelor un timp mai lung (Charles, 1980) ; Kivijörvi (1984) ; dispozitivele de plastic trebuie schimbate la 2 ani, iar cele cu cupru mai des.

Tamponul vaginal introdus în timpul menstrei constituie un factor de risc potențial, în S.U.A. fiind raportate cazuri de șoc toxic, după folosirea lor. La șapte studente s-au introdus în timpul menstrei, un tampon de vată și electrozi, înregistrîndu-se presiunea oxigenului de pe suprafața vaginului în contact cu tamponul (Wagner, 1984). Concentrația oxigenului de pe suprafața vaginului a fost maximă în momentul introducerii tamponului, apoi ea scade continuu, tampoanele conținînd oxigen opt ore după introducerea lor ; în primele 90 de minute valoarea medie a presiunii a fost de 112 mm Hg, de la 3 mm Hg înainte de introducerea tamponului. Femeile schimbă tamponul la fiecare 3–6 ore, în funcție de obicei și de mărimea fluxului menstrual, fiecare schimbare a lui, determinînd creșterea oxigenului de la nivelul mucoasei ; tamponul schimbă mediul biotopului de la o stare aproape anaerobă la una aerobă. Creșterea pH-ului vaginal în timpul menstrei, în asociere cu creșterea presiunii oxigenului din peretele vaginal în contact cu tamponul, creează mediu favorabil dezvoltării stafilococului aureu, cînd este prezent în vagin (Todd, 1978) ; creșterea exotoxinelor lui sînt răspunzătoare de producerea șocului toxic, după introducerea de tampoane (Schlievert, 1982). Pickrum (1982) a demonstrat *in vitro* mărirea producției de exotoxine de către stafilococul aureu, cînd culturile au fost oxigenate sau aerate intermitent ; în condiții de anaerobioză nu a fost detectată producerea de toxine.

Traumatismele mucoasei produse de corpi străini în vagin, determină la fetițe, transformări radicale ale biocenozei, cu înmulțirea anaerobilor și micoplasmelor. La *animale* se descriu *traumatisme provocate în timpul actului coital*, după examene ginecologice, mai frecvent în timpul nașterilor distocice, care duc la crearea unui potențial scăzut de oxidoreducere, cu multiplicarea germenilor anaerobi și micoplasme, cu producerea vestibulovaginitelor.

2.8.2. Schimbări ritmice

Schimbările ritmice ale biocenozei sînt determinate de oscilații periodice ale mediului vaginal. Studiile secreților hormonale sexuale pe perioade mai îndelungate, arată variații sezoniere, o periodicitate hormonală anuală și o biosensibilitate ritmică a organelor receptoare (Luca și Vîrtej, 1985). Există o relație, *de exemplu*, între factorii meteorologici și biocenoza vaginală, din care voi rezuma *bioritmicitatea sezonieră* a candidelor. Într-un studiu (Perju Al. și colab., 1974) efectuat în Policlinica M.Ap.N. și

Scanned with OKEN Scanner

Institutul Central Meteorologic București, pe un număr de 394 712 consultații, dintre care 6 282 de femei cu candidoză vulvo-vaginală, s-a constatat o incidență minimă în luna aprilie (1,20% din consultații) și valori de două ori mai ridicate în luna august (2,35%), descriind o alură sezonieră. Stresul cald favorizează înmulțirea candidelor din biotopul vaginal prin acțiunea sa asupra sistemului endocrino-metabolic, sistemului imunologic și asupra condițiilor locale. Sub influența luminozității din sezonul estival, sînt stimulate secrețiile de hormoni somatotrop, gonadotropi, antidiuretic, aldosteron și diminuează funcția tiroidei. Se realizează aspectul endocrin favorabil apariției candidozei : vagotomie, hiperestrogenie, hipertiroidie, hiperglicemie și hipovitaminoză B. Constelația hormonală amintită favorizează acumularea compușilor de tip glicogen cu grupe S-S în biotopul vaginal, care favorizează proliferarea fungilor.

2.8.3. Schimbări succesive

În timpul vieții colpoecosistemul își schimbă fizionomia, stocul de energie potențială și structura trofică iar biocenoza, dependentă de biotop la fiecare vîrstă își are particularitățile sale. După instalarea pubertății biocenoza vaginală se modifică ciclic, datorită modificărilor ciclice ale condițiilor abiotice. Se produc schimbări progresive, treptate, ciclice, fără înlocuirea unui tip de biocenoză prin altul ; acest proces este cunoscut în biologie sub denumirea de *succesiune ecologică*. Voi descrie *modificările bac. Döderlein în timpul ciclului vaginal*, el fiind specia dominantă în vaginul sănătos. Prelevîndu-se zilnic conținut vaginal de la femei sănătoase, cu ciclu normal, se constată imediat după menstruație, între celulele descuamate, leucocite și hematii, o pulbere fină Gram pozitivă, fără lactobacili. În zilele următoare, cocii Gram pozitivi dispar, apărînd dispuși în placarde peri- și intracelulare, cocobacili Gram pozitivi, care sînt bacili Döderlein de tip B (Chappaz, 1946). Acești locuitori caracteristici vaginului își continuă evoluția, determinată de modificările biochimice din biotop, devenind din ce în ce mai abundenți și se transformă în bastonașe, cresc în lungime, atingînd 5–6 μ și își rotunjesc extremitățile ; este tipul A de bac. Döderlein. În ajunul menstrei, bac. lactici se transformă în pulbere fină, pe care o găsim în citoplasma leucocitelor, care intervin în acest moment. Larsen și Galask (1982) investigînd 31 de femei la vîrsta reproducerii, de la care recoltează în a 2-a și a 3-a zi a ciclului sînge menstrual și în a 7-a – a 9-a zi după menstră conținut vaginal, observă o *mare variabilitate a numărului de specii*. Ei constată 5,0±1,7 specii de aerobi în timpul menstrei și 3,2±1,5 specii după 7–9 zile și 5,4±2,6 specii de anaerobi în sîngele menstrual față de 4,0±2 specii după 7–9 zile. Din 31 de femei investigate, la 19 s-a constatat o descreștere a speciilor de anaerobi după menstră iar la 22 descreșterea numărului de germeni aerobi. Un fenotip mai virulent de *N. gonorrhoeae*, transparent, predomină în timpul menstrei, iar în perioada progesteronică, predomină fenotipul opac, mai puțin virulent (Bell, 1982). Aderența Neisseriei gonorrhoeae la celulele epiteliale ale vaginului se modifică în timpul ciclului ; ea este mai mare în faza estrogenică decît în cea progesteronică. În colpoecosistem densitatea fiecărei specii prezintă valori inegale, atingînd o dată pe ciclu „*o culme numerică*". Turcaș și colab. (1984) constată că

Scanned with OKEN Scanner

flora microbiană variază procentual în funcție de ziua din ciclu în care se recoltează exsudatul vaginal : frecvența lactobacililor este mai mare în zilele 13–15, *colibacilii* au o incidență mai crescută în primele 3 zile după terminarea menstrei, apoi incidența lor se reduce ; *streptococul* și *enterococul* ating cele mai ridicate valori în timpul menstruației, incidența lor se reduce pînă în ziua a 12-a, apoi crește din nou. Colectîndu-se probe de la 30 de voluntare înainte, în timpul și după menstruație (Brown și colab., 1982) s-a constatat o creștere a numărului de colonii în vagin în premenstră și o scădere în timpul menstruației, cînd numărul lor este cel mai scăzut ; în timpul menstrei însă s-a izolat cel mai mare număr de specii microbiene. *Trichomonas vaginalis* și *Bacteroides* se constată în număr mai mare după menstră, perioadă în care se intensifică fenomenele vaginitei determinată de ele. *Candida albicans* își exaltează virulența după a 22-a zi a ciclului.

2.9. Acțiunea biocenozei asupra biotopului

Prin acțiunea ei biocenoza modifică biotopul. În afară de bolile venerice acute cînd se cunoaște microorganismul care determină modificări în biotop, în celelalte infecții vaginale, investigații insistente, prelungite, deseori nu pot pune în evidență specia patogenă. În general se consideră patogen un microorganism care determină o boală și saprofit unul care este foarte rar sau niciodată patogen. În colpoecosistem, în practică, în afară de cazuri excepționale, nu putem înlătura un microb, ca determinant al unei vaginite, pentru că nu este acceptat ca patogen și niciodată în afară de cazuri bine cercetate, nu putem afirma că un microb a produs singur boala, numai că el este acceptat ca patogen. Uneori se constată un germene, cunoscut ca foarte patogen, ca, de *exemplu*, virulentul Clostridium welchi, agentul etiologic al gangrenei gazoase, care în colpoecosistem este un comensal liniștit, nedeterminînd nici o modificare.

Osborne și Grubin (1982) determinînd în exsudatul vaginal nouă germeni, care în literatură sînt răspunzători de vulvo-vaginită, la 253 de femei cu vaginită și 130 sănătoase, cu vagin curat, nu constată în prelevatul din vagin diferențe semnificative pentru Chlamidia trachomatis, micoplasme și streptococi din grupa B ; un număr de femei sănătoase, fără nici un simptom, au vaginul colonizat cu organisme transmise sexual ; la 9% dintre femei cu vaginită nu au decelat nici un microb. Se concluzionează că dezvoltarea simptomelor este rezultatul unei interacțiuni mai complexe, decît simpla transmitere a microorganismelor și că factorii care determină dezvoltarea simptomelor nu sînt clar înțeleși încă.

Microorganismele produc modificări ale peretelui vaginal, prin însumarea reacțiilor biochimice (substanțe cu efect citotoxic) și a acțiunii mecanice, directe (prin pătrunderea microorganismelor prin peretele celular) asupra epiteliului vaginal. Aspectul morfologic al celulelor epiteliale suferă modificări tipice, care se reflectă asupra afinității tinctoriale și a structurii nucleare și citoplasmatice. Dacă modificările metabolice continuă o perioadă mai lungă de timp, cum este cazul în inflamațiile cronice, citoplasma

Scanned with OKEN Scanner

va căpăta o coloraţie amfofilă, nucleul va prezenta aşa numitul edem funcţional, cu o structură cromatiniană laxă, cu nucleoli vizibili şi va începe degenerescenţa nucleară, prin depunerea cromatinei pe membrana nucleară, care apare îngroşată. Aceste *modificări caracteristice frotiurilor de tip III* sînt reversibile ; dacă se înlătură cauza inflamaţiei ele vor regresa şi vor dispare. Mîndru şi colab. (1984) pe un lot de 31 791 de femei, constată că aceste modificări sînt determinate în 37% din cazuri de flora saprofită şi facultativ patogenă, în 8,4% de trichomonază şi în 2,3% de ciuperci. Dacă aceste celule vor fi expuse unor stresuri ulterioare, pot apărea modificări biochimice ireversibile, urmate de modificări distrofice şi degenerative.

Toate microorganismele din vagin, în anumite condiţii pot determina modificări de tip inflamator în biotop, dar cel mai adesea este imposibil ca acestea să fie imputate unei anumite specii (Stokes, 1975). Sînt mulţi autori care cred că o bacterie poate fi considerată patogenă, dacă este prezentă o vaginită şi cînd organismul acceptat ca patogen predomină, prezentînd peste 10^3 microbi pe ml de fluid vaginal. La infestaţia trichomonazică, însă, intensitatea modificărilor din biotop nu este legată de numărul paraziţilor (Ciucă, 1974). Determinîndu-se numărul de flagelaţi din vaginul a 10 femei, prin spălarea repetată a vaginului cu ser fiziologic s-au constatat între 16 480 000 şi 57 320 000, neobservîndu-se nici o legătură între numărul de paraziţi şi intensitatea simptomelor. Alţi autori *determină agentul infectant prin dozări biochimice*. Spiegel (1980), de exemplu, prin metoda cromatografică constată acidul butiric – produsul peptococilor – în fluidul vaginal la 70% din 52 de femei cu vaginită nespecifică şi în nici un caz din 67 de femei sănătoase ($p<0,001$). Acidul succinic – produs de speciile Bacteroides – este prezent în concentraţie mare la 92% din 37 de femei cu vaginită nespecifică şi în cantitate mică la una din 60 de femei, fără semne de vaginită ($p<0,01$). Acidul acetic – produs de metabolism al Gardnerellei vaginale – a fost constatat la 96% din 36 de femei cu vaginită şi la 48% din 54 de femei fără semne de vaginită.

Modul de acţiune al biocenozei asupra biotopului diferă de la o specie la alta.

Microbii prin toxinele lor uneori interferează unele procese metabolice esenţiale ale ţesutului vaginal. În alte cazuri bacteriile pătrund în epiteliul vaginal unde se înmulţesc. *Ciupercile* dezvoltă în grosimea epiteliului o reţea de filamente miceliene, care, insinuîndu-se printre spaţiile intercelulare, dezorganizează arhitectura ţesutului (fig. 2.1 şi fig. 2.2). *Trichomonas vaginalis* produce modificări în biotop, prin secreţia de exotoxină, lipindu-se de celula gazdă iar cu axostilul perforînd peretele celular şi prin fagocitarea celulelor vaginale sau pătrunderea în citoplasma lor. *Micoplasmele* cu afinitate mare pentru membranele celulelor vaginale se lipesc pe suprafaţa lor şi secretă substanţe toxice. *Ureaplasma* liberează amoniac, toxic celular iar M. hominis, hidrolizînd albumina, produce metaboliţi nocivi pentru celula infectată, epuizîndu-i conţinutul în acizi aminaţi. Corpii elementari ai *chlamidiilor*, adaptaţi vieţii extracelulare se fixează pe suprafaţa celulei vaginale, în care pătrund, graţie unui proces de fagocitoză şi a unor factori de virulenţă, utilizează metaboliţii celulei gazdă, intrînd în competiţie cu aceasta pentru aminoacizi şi sintetizează metaboliţi toxici care

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 2.1. – Frecvente filamente și blastospori de Candida albicans in corionul mucoasei vaginale (Colecția Dr. Perju).

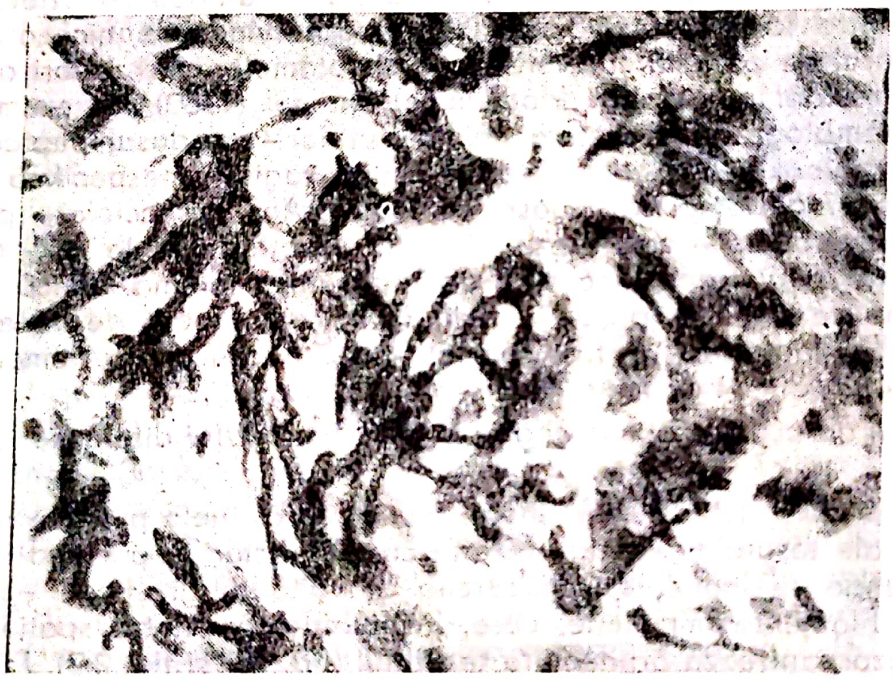


Fig. 2.2. – Filamente și blastospori in corionul mucoasei vaginale la un măritor mai puternic. Bolnava cu vulvo-vaginită recidivantă cu diabet (Colecția Dr. Perju).

duc la leziuni celulare. După pătrunderea in celula vaginală *virusurile* produc leziuni progresive, care duc la alterarea activității ei metabolice și a unor structuri celulare.

Pătrunderea și multiplicarea microorganismelor patogene sau potențial patogene, nu este totdeauna urmată de boală. Faptul că multe din femeile cu culturi pozitive pentru Gardnerella vaginale nu au semne de vaginită, au determinat pe unii autori (Bump, Zuspan și colab., 1984) să

Scanned with OKEN Scanner

numească această stare patologică a colpoecosistemului *vaginoză*. Există o *infecție vaginală inaparentă*, pe care, în absența oricărui semn clinic, o atestă numai modificările biologice puse în evidență prin examene de laborator. *Infecția latentă* este, de asemenea, asimptomatică, însă are potențialul unor manifestări clinice, cînd se va produce o modificare a echilibrului stabilit între gazdă și microorganisme. *Vaginita apare cînd infecția produce manifestări clinice.*

2.9.1. Dezvoltarea simptomelor

Dezvoltarea simptomelor este rezultatul unei acțiuni mai complexe, decît simpla localizare a microorganismelor în vagin, mulți dintre factori fiind încă necunoscuți ; este posibilă existența unei corelații între dinamica apărării vaginului și balanța microbiană (Osborne, 1983). În determinarea severității simptomelor gazda joacă un rol important ; *reacția vaginului la infestația trichomonazică*, de exemplu, este variată ; la același număr de paraziți în colpoecosistem, unele femei nu au nici un simptom, la altele se constată un răspuns inflamator minim, scurgerea vaginală fiind unicul simptom, iar la altele, efectul citopatogen asupra peretelui vaginal este intens, constatîndu-se modificări citoplasmatice și nucleare, leucoree abundentă, prurit, sîngerare vaginală, disurie, dispareunie etc. Uneori *substanțele toxice produse de metabolismul microbian explică simptomele. În vaginitele cu Gardnerella vaginale și anaerobi* de exemplu, din spălătura vaginală s-au izolat 7 amine : metilamina, izobutilamina, putresceina, cadaverina, histamina, tiramina și fenilamina, amine care determină mirosul de pește. Cadaverina și fenilamina sînt iritante, izobutilamina determină eritem și uneori chiar vezicule, histamina mărește vasodilatația, crește permeabilitatea microcirculației și leucoreea.

2.9.2. Modificările biotopului sub acțiunea biocenozei

Modificările biotopului determinate de acțiunea biocenozei variază în funcție de microorganism și de reacția peretelui vaginal. *Gardnerella vaginale nu* pătrunde în mucoasă și nu produce reacție inflamatoare. *Majoritatea bacteriilor* din vagin, însă, inclusiv gonococul, nu pătrund prin mucoasa vaginală a adultelor, la care se constată totuși un ușor edem și hiperemie. La fetiță, mucoasa vaginală subțire, sărac vascularizată, permite pătrunderea lor pînă în submucoasă unde se cantonează ; se constată edem, hiperemie și celule rotunde, infiltrate (Blaustein, 1977). *Candidele* determină o reacție inflamatoare în submucoasă, cu ușor edem ; aspectul clinic al leziunii este de aftă. Infiltratul celular este compus din limfocite, rare plasmocite și rare neutrofile. În *trichomonază* biopsia de vagin pune în evidență arii de edem și ulcerații, cu hemoragii intermitente. Se constată infiltrate leucocitare cu limfocite și celule plasmatice. Exsudatul inflamator se poate extinde și se pot forma pseudoabcese (Baustein, 1977). În celule se produc modificări citoplasmatice (discromatofilie oxifilă, alterații de tip lezional și distrofic, halou perinuclear) și nucleare (hipercromatofilie, dispo-

Scanned with OKEN Scanner

ziția cromatinei în grămezi, mega și anizocitoză, nuclei nuzi, nuclei dubli), care pot fi confundate cu cele produse de neoplazii. Deoarece modificările celulare persistă după eradicarea parazitozei, recoltările pentru examen citologic se vor face la peste două săptămîni după vindecare. *Virusurile* determină leziuni caracteristice. Una dintre acestea este Koilocitoza, descrisă de Koss și Durfee în 1956, caracterizată printr-o citoplasmă fără glicogen, cu un halou perinuclear. Complexul celular caracteristic arată discarioză, bi- sau plurinucleație și nuclei mari, hipercromatici. Aceste caractere sînt regăsite și pe cupe histologice, care arată, în plus, acantoză și parakeratoză.

2.10. Relațiile microorganismelor din colpoecosistem cu nișele învecinate

Colpoecosistemul, prin organizarea sa și prin o capacitate ridicată de a utiliza resursele disponibile, subordonează ecosistemele vecine, mai puțin perfecționate (glandele Bartholin și Skene, col, uretră), transformîndu-le în subsistemele sale. Majoritatea microorganismelor din vagin au un *potențial bioecologic ridicat* (au capacitatea de a rezista factorilor variați de mediu) și o *plasticitate ecologică mare* (se pot cantona în nișele vecine). Excepție face bac. Döderlein, care, avînd o plasticitate ecologică mică și un potențial bioecologic redus, nu poate ocupa alte ecosisteme.

2.10.1. Biocenoza vaginală și uretrală

Biocenoza vaginală și uretrală au legături strînse. Flora bacteriană din aria periuretrală a vulvei este constituită în special din enterococi, coli, epidermoides, alfa, beta și gama streptococi ; toți pot produce bacteriurie (Pfan, 1981). Enterobacteriile reprezintă flora predominantă a vulvei și uretrei la femeile în menopauză, care fac infecții recidivate ale tractului urinar ; la acestea s-au constatat enterobacterii la 68% la introit, la 60% în vagin și la 42% în culturile din uretră. În lotul martor, de femei sănătoase, enterobacteriile s-au constatat la 6% în regiunea vulvară, la 2% în vagin și la 3% în uretră (Pfan, 1981). Culturile vaginale și vulvare la femeile cu uretrite recidivante au arătat la $10\% > 10^5$ bacterii Gram negative pe ml de exsudat vaginal și la $20\% \geq 10^4$ pe ml ; nici o femeie din seria de control nu a avut 10^5 microbi/ml și numai excepțional s-au constatat 10^4/ml (Stamey, 1980). De multe ori o astfel de colonizare este preludiul unei noi infecții ; dintre femeile care fac infecții urinare, la 90% ele sînt precedate de prezența în vagin a unei flore microbiene similare cu cea care a indus infecția urinară. *Flora normală vaginală are un rol protector, prevenind infecțiile tractului urinar.* Lactobacilii inhibă aderarea microbilor uro-patogeni Gram negativi pe suprafața celulelor uretrale. Capacitatea de blocare a aderării variază cu ciclul menstrual, fiind maximă în a zecea zi a ciclului. Efect maxim de excludere se produce cînd celulele uroepiteliale erau pre-

Scanned with OKEN Scanner

incubate cu flora normală. Acest fapt sugerează (Clean, 1984) faptul că atunci cînd două organisme sînt în competiție pentru o nișă ecologică, primul organism este cel care supraviețuiește, că, în general, colonizarea prioritară poate fi un factor crucial în asemenea situații, colonizarea uretrei cu microbi nepatogeni din vagin protejînd aparatul urinar împotriva microbilor uro-patogeni. *În vulvo-vaginita gonococică acută*, la adultă uretra este constant interesată ; la fetițe în perioada prepubertară condițiile existente nu permit cantonarea gonococului în uretră. În gonoreea cronică, vaginul de aspect normal este, de regulă, fără diplococi, ei rămînînd cantonați numai în uretră. *Trichomonaza* este o boală a tractului uro-genital, parazitul fiind prezent aproape totdeauna în vagin și uretră, mai rar în vezica urinară ; 26,7% dintre bolnave prezintă hematurie microscopică, datorită leziunilor uretrei și vezicii (Ciucă și Fieldstein, 1981) ; la 14% cistoscopia pune în evidență fenomene inflamatoare, cu hiperemie și edem al mucoasei, localizate predominant în regiunea colului vezical și trigonului (Golius, 1981). La animale, vaginitele sînt foarte frecvent întovărășite de cistite (Seiciu, 1972).

2.10.2. Biocenoza vaginală și a colului

Colul uterin prin structura sa — cripte glandulare, rețea limfatică bogată și lipsa de descuamare ciclică a epiteliului cervical — oferă condiții optime pentru cantonarea microorganismelor. Multe vaginite sînt cervico-vaginite. În *vaginita gonococică* secreția muco-purulentă din endocol este constant populată de diplococi ; în gonoreea cronică, microbul absent în vagin, poate fi pus în evidență numai în endocol. În *micoplasmă* tabloul clinic este al unei vaginite, asociată frecvent cu endo- și exocervicită. 60% din vaginitele cu *chlamidii* sînt cervico-vaginite. La *animale*, în cursul sarcinii, microbii din vagin determină frecvent cervicite, infecția membranei corio-alantoide cu necroza vilozităților și leziuni ale feților (Seiciu, 1972).

Corelația cervicită-trichomonază a fost discutată în literatura de specialitate de autori români și străini.

Ciocîrlie S. (1969) raportează că incidența cervicitelor la ginecopatele cu trichomonază uro-genitală este de 18,6%, procent mai mare decît al cervicitelor constatate la bolnavele neinfestate (10%) și concluzionează că parazitul Trichomonas vaginalis ocupă un loc important între agenții care determină eroziunile colului uterin.

Acțiunea leziunilor cervicale asupra biocenozei vaginale în general și asupra paraziților Trichomonas vaginalis în special, a fost puțin abordată în literatură. Ciucă și Fieldstein (1979) investigînd 228 de bolnave cu cervicită, constată parazitul la 6,1%, procent semnificativ mai mic decît frecvența generală a infestației observată în aceleași servicii (10,7%). Acest fapt arată că leziunea cervicală este un factor ecologic cu rol important în dinamica biocenozei vaginale și explică modificările din biocenoză.

Trichomonas vaginalis, parazit care la femeie trăiește numai în biotopul vaginal, este un flagelat cu valențe ecologice slabe, care nu poate suporta decît o variație limitată a factorilor microecosistemului. Avînd potențial bioecologic redus, o plasticitate ecologică redusă, după pătrunderea în

Scanned with OKEN Scanner

colpoecosistemul modificat de leziunea cervicală, frecvent, paraziții nu reușesc să se instaleze în noul habitat, nu sînt integrați în biocenoză și dispar.

În plus, cervicita creează în microecosistemul vaginal condiții abiotice, favorabile altor specii microbiene, cu o plasticitate ecologică ridicată. În prezența leziunilor cervicale am constatat aproape constant, în această nișă ecologică, specii microbiene numeroase, fapt care sugerează că *cervicita este o sursă de energie importantă pentru bacterii.* Paraziții pătrunși în ecosistem nu pot face față concurenței cu aceste specii microbiene, foarte adaptate la condițiile abiotice modificate de leziunea cervicală și nu sînt integrați în biocenoză. Aceasta este de altfel un fenomen general în biologie ; două specii avînd aceleași nevoi energetice nu pot coabita într-un ecosistem, una din ele fiind eliminată. În acest fel, ne explicăm frecvența mai mică de infestări constatate de noi la femeile cu cervicită, față de femeile cu colpoecosistem indemn.

În cazurile în care în prezența unei cervicite am constatat paraziți în biotopul vaginal, aceștia nu își pot manifesta puterea patogenă, leziunea cervicală constituind un factor limitant pentru ei ; *cervicita creează însă, după cum am mai amintit, condiții favorabile dezvoltării cocilor, care constituie flora dominantă, iar flagelații o subasociație.* În exsudatul vaginal al acestor femei, trichomonasul de formă uneori rotundă și cu mobilitate redusă, se găsește în conglomeratele leucocitare sau epitelioleucocitare, fiind greu identificat pe preparatul proaspăt, iar pe cele colorate aproape imposibil de pus în evidență.

2.10.3. Biocenoza vaginală și a uterului

În anumite condiții din vagin microorganismele pot traversa colul înmulțindu-se în *uter.* Purrier (1979) susține că dispozitivul intrauterin contraceptiv facilitează ascensiunea bacteriilor din vagin în cavitatea endometrială și constată, la 88% dintre aceste femei, bacterii în cavitatea uterină. Hithecto (1982) constată la femeile cu sterilet și vaginită nespecifică, endometru contaminat cu anaerobi iar Kivijärvi și Järvinen (1984) constată la femeile cu dispozitive intrauterine și vaginită nespecifică, Gardnerella vaginale și anaerobi la nivelul endometrului.

Cercetări recente au demonstrat posibilitatea infecției ascendente transcervicale la gravide chiar și în cazurile cu membrane intacte, fapt dovedit pentru un număr mare de microbi din vagin. Această posibilitate a fost demonstrată clar, pe o serie de piese de histerectomie totală, în care s-a constatat clinic și bacteriologic infecția conținutului pungii amniocoriale cu integritatea acesteia. *Virusul citomegalic* din vagin pătrunde în uter și în lichidul amniotic.

În *avort* uterul cu fragmente ovulare, prin particularitățile sale morfofuncționale, biofizice, hemodinamice, biochimice, biologice și imunologice, reprezintă un excelent mediu de cultură. În cazul prezenței fragmentelor ovulare în uter, care persistă timp suficient pentru a permite inocularea germenilor anaerobi, aceasta constituie o nișă ecologică nouă neocupată de microorganisme. Multiplicarea și creșterea microbilor este favorizată de fenomenele de necroză deciduală și de resturile tisulare din cavitatea ute-

Scanned with OKEN Scanner

rină, precum și de acumularea de produși de degradare metabolică. În plus, leziunile produse de germenii aerobi asupra structurilor uterine, facilitează dezvoltarea anaerobilor. Scăderea aportului sanguin și necroza tisulară cu dezvoltarea anaerobilor scade potențialul oxidoreductor al țesuturilor, astfel încît nici sistemul de apărare granulocitar fagocitar nu mai este eficient în multiplicarea germenilor. Nu toți microbii din vagin, însă, reușesc să se instaleze în noul habitat. El reprezintă optimum ecologic pentru C. perfringens, care, ajungînd din vagin în oul lezat, prezintă o înmulțire exponențială, explozivă (Sîrbu P., Ciucă Tr., Ardeleanu I., 1977).

Candida albicans poate pătrunde prin membranele fetale intacte determinînd corioamniotită și candidoză sistemică congenitală, mortală de cele mai multe ori (Dvorak și Gurallet, 1966).

Numeroase specii din genul Prosthogonimus (P. pellucidus, P. avortus, P. cuneatus, P. anatinus, P. arcuatum etc.), produc o inflamație a cloacei, la aproape toate *păsările domestice* (găină, curcă, bibilică, rață, gîscă) și sălbatice. Microorganismele pătrund și în punga lui Fabricius și oviduct, determinînd uneori peritonite mortale. La *animalele gravide*, în vîrstă, cu vagin oblic, de jos în sus și dinainte înapoi, cu colul mai jos decît vulva, microbii din vagin ca Klebsiella, enterococii etc. pot determina metrite (Singhi, 1976). Bacilul necrozei Schmorl, anaerob, saprofit în tubul digestiv al ierbivorelor, invadează vaginul, apoi colul și uterul, putînd determina septicemia și abcese în viscere (Popescu, 1968). *Trichomonas foetus*, la cîteva zile după monta infectantă, determină leziuni vaginale marcate, pătrunde în col, apoi în uter producînd cervico-metrita cataralâ (Singhi, 1976).

2.10.4. Biocenoza vaginală și cea intestinală

Datorită apropierii de *anus* microorganismele fecale joacă un rol important în patologia vaginului : Enterovirusurile Echo 6, 9, 14, 19, 31 ; Coxsackie B-1 la B-5 infestează vaginul, iar de aici fătul, via placentă, determinînd numeroase infecții congenitale, de cele mai multe ori mortale ; Boisivon (1983) determinînd streptococul din grupa B în intestin și vagin îl constată la 22,2% în anus și la 16% în vagin, observații care conduc la concluzia că streptococul din grupa B este un germene intestinal, localizarea vaginală fiind secundară. Enterobacteriaceele, ca și mulți dintre anaerobi, germeni patogeni și comensali, cu habitat natural în intestin, sînt prezenți aproape constant în regiunea vulvară și foarte frecvent și în vagin ; Candida albicans din intestin explică uneori recidiva candidozelor vulvo-vaginale. Datorită unei igiene deficitare perianale Entamoeba histolytica și Schistostoma hematobium din intestin, ajung în vagin cauzînd vaginite severe.

2.10.5. Biocenoza vaginală și glandele Bartholin și Skene

Glandele Bartholin și Sekne au o organizare mai simplă, o homeostazie mai slab pronunțată. Microbii din vagin pătrunzînd în aceste microecosisteme în care factorii naturali, biotici și abiotici, care le controlau înmulțirea,

Scanned with OKEN Scanner

lipsesc, se inmulțesc exponențial, modificînd mai mult sau mai puțin violent structura noului ecosistem invadat. La femei cu Bartholinite, din leziune s-au izolat mai frecvent : Peptostreptococcus, Bacteroides, Fusobacterium, Propionilbacterium (Ardeleanu, 1983). Bartholinitele și skenitele cu micoplasmă sînt frecvent întîlnite (Crăcea, 1981). La *animalele* cu vaginită, mai frecvent decît la om, se produc abcese ale glandelor Bartholin și Gärtner (Seiciu, 1972).

Cunoașterea aprofundată a ecosistemului vaginal, în general, și a biocenozei, în special, este indispensabilă pentru înțelegerea patologiei vaginale, pentru diagnosticarea și tratarea infecțiilor vaginale. Fără aceste cunoștințe se pot face multe greșeli în diagnosticul și tratamentul vulvo-vaginitelor.

Scanned with OKEN Scanner

3.

VULVO-VAGINITA GONOCOCICA

Este una dintre cele mai răspîndite maladii transmisibile pe cale sexuală. Ea se înscrie încă, printre bolile cu o morbiditate ridicată, în pofida faptului că avem astăzi la îndemînă o paletă largă de produse farmaceutice, cu autorul cărora se obține o vindecare sigură.

3.1. Etiologie

Boala este determinată de *Neisseria gonorrhoeae* (NG), microb descoperit în 1879 de către Neisser. Gonococii sînt rotunzi sau mai ales ovalari de 1,3 μ/0,6–0,8 μ dispuși în diplo, cu un spațiu distinct între ei ; au fost asemănați cu rinichii sau cu boabele de cafea ; în procesele patologice sînt în general intracelulari (fig. 3.1). Gonococul este asporulat acapsular, imobil și se divide prin septare. Cromozomul gonococului, de dimensiuni mici, indică un potențial genetic limitat, caracteristic unui germene adaptat strict la gazda sa. Gonococul formează colonii oxidazo-pozitive și diferă de celelalte Neisserii prin posibilitatea de a utiliza glucoza, dar nu și maltoza, sucroza sau lactoza și prin reacții imunologice specifice.

Kellogg (1963) identifica *patru tipuri morfologice distincte.* Coloniile 1 și 2 au fost izolate de la pacienți infectați, iar tipurile 3 și 4 au putut fi puse în evidență numai în laborator, în culturi selective. Sușele virulente aparținînd coloniilor de tip 1 și 2 posedă *pili* pe suprafață, care lipsesc la organismele avirulente de tip 3 și 4 (Jephcott, 1971). Pilii au lungimi diferite, cu umflături sferice din loc în loc, probabil depozite de endotoxină. Pilii lungi intervin în transferul de metaboliți și de material genetic (de exemplu, al factorului de rezistență la antibiotice) iar pilii comuni favorizează aderența gonococului la celule epiteliale ale mucoaselor genitale. Ward și colab. (1974) demonstrează prin perfuzii de culturi de diplococi în trompe și examene la microscopul electronic, că pilii ancorează gonococii

Scanned with OKEN Scanner

la suprafața epiteliului. Felbutt (1976) confirmă că aderarea gonococilor la epiteliul cervical și al mucoasei trompei se face cu ajutorul pililor. Peace și Buchanan (1978) examinînd atașarea pililor gonococilor pe celule umane variate, inclusiv pe cele vaginale, cervicale și tubare, constată o predilecție a atașării lor pe celulele organelor implicate în infecția gonococică, pe celulele tractului genito-urinar ; mult mai numeroase legături au fost observate pe suprafața celulelor epiteliului cervical, decît pe hematii și pe polinuclearele neutrofile.

Fig. 3.1. — Gonococi intracelulari — bolnavă cu vulvo-vaginită acută.

Numeroase observații arată importanța pililor în patogeneza gonoreei și în protejarea lor de acțiunea de apărare a fagocitelor. Opek și colab. (1974) demonstrează atașarea gonococilor cu pili pe suprafața polinuclearelor neutrofile, rezistînd fagocitozei. Cu toate că pe frotiurile colorate Gram, clasic, gonococii se constată în interiorul polinuclearelor, aceste investigații arată că multe microorganisme sînt atașate pe suprafața acestora. Densen și Mandell (1978), confirmă aceste observații și consideră că microorganismele atașate extracelular rămîn vii, neutrofilele neputînd ingera gonococii cu pili aderenți pe suprafa lor. Inabilitatea polinuclearelor neutrofile de a omorî gonococii de tip 1 și 2, atașați pe suprafața lor, este rezultatul eliberării insuficiente de enzime de către granulele fagocitelor și lispa încorporării acestor microbi în vacuolele fagocitului. În momentul ingestiei unui microorganism fără pili, se produce o explozie în metabolismul polinuclearului ; în contactul gonococilor cu pili răspunsul metabolic în polinuclearul neutrofil este aproape nul.

Coloniile cu T_1 (P^+) și T_2 (P^{++}) păstrează virulența în timpul repetatelor subculturi selective in vitro. Trecerea spontană la colonii de forma T_3 și T_4 (P^-) determină pierderea virulenței și dispariția pililor.

Coloniile de gonococi sînt *clasificate și pe baza opacității coloniilor*, clasificare nelegată de pili. Coloniile opace (O^+) au pe suprafață o proteină (proteina II), care influențează interacțiunea gonococilor cu neutro-

filele şi cu suprafaţa celulelor epiteliale. Coloniile transparente (O–) sînt lipsite de proteina II ; din trompe s-au izolat mai frecvent colonie de forma (O–). Tulpinile de gonococ pot fi tipizate şi pe *baza cerinţelor nutritive* (auxotipie) sau prin *variaţia antigenelor de suprafaţă*. Proteina predominantă pe membrana externă a gonococului este numită proteina I. Pe baza diferenţei antigenice, determinată de proteina I, gonococii pot fi împărţiţi în trei subgrupe (W I, W II şi W III) şi în mai multe subtipuri serologice.

Structura biochimică şi antigenică a gonococului este deosebit de complexă. Au fost identificate, pînă în prezent, o endotoxină cu structură lipopolizaharidică, antigenul polizaharid care se află în peretele celular, un antigen capsular şi antigene proteice din pili şi din membrana externă (la microscopul electronic s-au descris 16 membrane proteice exterioare – Johnsten, 1976 – la care se adaugă alte 6 descrise de Buchanan, 1978). Gonococul prezintă şi antigene comune cu alte neisserii, cu stafilococul şi cu alţi microbi.

Punsalang şi Sawyer (1973) demonstrează că pilii sînt antigenici şi că anticorpii împotriva lor inhibă aglutinarea eritrocitelor şi ataşarea gonococilor cu pili la celulele bucale descuamate. Buchanan (1973) publică primul raport asupra prezenţei anticorpilor antipili în serul uman. Acest fapt promite efectuarea unei metode pentru detectarea gonocociilor asimptomatice la femeie, care continuă să fie o problemă importantă în epidemiologia gonoreei ; în multe ţări aceste femei sînt considerate rezervorul care menţine incidenţa ridicată a bolii, fiind sursa diseminării infecţiei gonococice.

Culturile din endocol pot pune în evidenţă purtătoarele asimptomatice, dar metoda nu este practică pentru screening ; este mult mai uşor de a investiga un număr mare de femei prin *testul serologic*. În prezent identificarea unui antigen celular specific gonococului nu s-a putut face, pentru a-l avea la dispoziţie în vederea unui screening larg, în scopul depistării femeilor cu infecţie gonococică asimptomatică. Turner (1975) folosind în experimente antiser de iepure, împotriva pililor de la tulpini variate de NG, demonstrează heterogenitatea pililor. El crede că diferite tulpini de gonococ, predomină în diferite localităţi geografice şi un antigen pentru pili, în vederea efectuării unui test serologic care să fie eficient, va trebui preparat din diferite tulpini de NG. Oates şi colab. (1977) au folosit pilii obţinuţi din culturi de NG, tip 2, marcaţi cu ^{125}I, pentru detectarea anticorpilor din serul a 322 de femei cu gonoree asimptomatică, cu culturi pozitive şi 150 dintr-un grup martor. Ei au constatat anticorpi în ser la 276 (85,7%) din 322 de femei cu gonoree asimptomatică ; în grupul de control, 130 (86,7%) nu au prezentat anticorpi. Această investigaţie sugerează că testul radioimunologic, cu pili – antigen marcat, poate fi valoros în serodiagnosticul gonoreei.

Cu ajutorul unei metode de imunofluorescenţă (Givan şi colab., 1980) s-au evidenţiat trei *imunotipuri* : A, B, C şi mai multe serotipuri. După unii autori există o legătură între imunotipuri şi formele clinice ale bolii (asimptomatice, genitală, diseminată).

In 1960 în S.U.A. s-a constatat o creştere a tulpinilor de gonococ rezistente la penicilina G şi tetraciclină, aceste suşe fiind importate în timpul războiului din Vietnam. Între 1970 şi 1975 nu s-a constatat o creştere a

Scanned with OKEN Scanner

rezistenței la antibiotice a gonococilor în S.U.A. În 1976 Phillips demonstrează că o tulpină a acestui organism, izolată din vaginul unei paciente cu boală inflamatoare pelviană, *produce penicilinază*, fiind rezistentă la penicilină, ampicilină și cefaloridine (cefalodina, cefaloridina, cefacetrilul, cefazolidina etc.). În același an în California, se izolează aceeași tulpină de gonococ, de la încă 15 bolnavi (13 bărbați și 2 femei), la care s-a înregistrat un eșec terapeutic, după doze mari de penicilină. În același an în Anglia se izolează de asemenea tulpini de gonococ, *producători de β-lactamază*, complet rezistente la penicilină și ampicilină. În Anglia gonococii au fost importați probabil din vestul Africii iar în S.U.A. sigur din Filipine (Holmes, 1983). Infecția cu acești gonococi nu se vindecă, cu penicilină. Aceste sușe producătoare de betalactamază (betalactaminopozitive) sînt desemnate în literatură ca P.P.N.G. (penicillinase producing Neisseria gonorrhoeae). Enzima β-lactamază produsă de aceste tulpini, este codificată pe mici plasmide, care prezintă secvențe de ADN, plasmide R β-lactamaze, care au apărut pentru prima dată la Hemophylus influenze, cu patru ani în urmă. Aceste plasmide nu au fost prezente în gonococi înainte de 1976. Această proprietate cîștigată poate fi transmisă la toți descendenții, care devin, astfel, rezistenți la penicilină. Plasmida cu β-lactamază poate fi transferată de la gonococul de import la gonococii indigeni, dar și la alți microbi din vagin, la stafilococ, de exemplu. Microbii din vagin pot transfera și ei plasmida β a gonococului din colpoecosistem. Se apreciază că tulpinile de gonococ producătoare de β-lactamază au dobîndit, probabil, această proprietate de la Hemophilus influenze sau, mai puțin probabil de la Enterobacteriacee. Gonococii producători de β-lactamază din Africa și Asia prezintă diferențe importante. Plasmidele cu β-lactamază constatate la tulpinile din Africa au greutate moleculară de 3,2 milioane Daltoni și se găsesc predominant într-un anumit auxotip de gonococ. Plasmida asiatică găsită la peste 60% din gonococii izolați în unele orașe ale insulei Luzon din Filipine și la peste 30% din gonococii din alte orașe asiatice, este mai mare și se constată în diferite auxotipuri și serotipuri. β-lactamaza asiatică coexistă mai frecvent cu o plasmidă conjugativă mai mare, care este capabilă să transfere plasmida β-lactamază și la alte bacterii.

Din 1980 numărul de cazuri infectate cu tulpini producătoare de β-lactamază raportate în S.U.A. a crescut alarmant. La noi în țară nu a fost întîlnită o astfel de tulpină de gonococ pînă în 1984. Cercetarea β-lactamazei la 424 tulpini de gonococ, izolate de la bolnavi cu infecții gonococice în 1984 și în primele 5 luni ale anului 1985, indică apariția tulpinilor penicilino-rezistente și creșterea lor numerică în municipiul București. Din 242 tulpini studiate, β-lactamaza a fost prezentă la 71 (17%) ; răspîndirea lor se face lent, dar progresiv, procentul fiind de 14,5% în 1984 și 19% în 1985.

Gonococul este foarte sensibil la agenții fizici, chimici și biologici. Culturile expuse uscării și luminii mor în 1–2 ore, iar microbii din puroi, prin uscare în 2–3 ore. NG se dezvoltă bine între 30 și 38° ; prin căldură umedă sînt omorîți la 42° în 5–15 ore, iar la 55° în mai puțin de 5 minute ; la temperatura camerei, gonococii mor în 1–2 zile iar la 37°C în 3–4 zile. Antisepticele au o acțiune rapidă asupra diplococului : nitratul de argint 1/4 000 îl omoară în 2–7 minute, protargolul 4% în 5 minute, sublimatul 1‰ în 5 minute.

Scanned with OKEN Scanner

După datele cunoscute şi comparativ cu determinările făcute în urmă cu 20–25 de ani, sensibilitatea gonococului faţă de penicilină a prezentat o descreştere lentă, urmată de creşterea treptată a cantităţilor de antibiotic necesare vindecării. Sensibilitatea gonococului poate fi apreciată ca bună şi pentru alte antibiotice ca : tetraciclina, eritromicina, cloramfenicolul, kanamicina, ampicilina, rifadinul, spectinomicina, fapt explicabil prin folosirea mai restrînsă a acestor preparate în tratamentul gonoreei. Singurul antibiotic faţă de care se menţine un procent ridicat de rezistenţă este streptomicina, numărul de tulpini rezistente ajungînd în 1978 la 64%.

3.2. Epidemiologie

La adulte contaminarea este totdeauna venerianã. Contaminarea mediată este excepţională, gonococul fiind foarte sensibil la agenţi fizici, chimici şi biologici ; ea poate avea loc după întrebuinţarea obiectelor de toaletă, şervete, costume de baie şi chiar termometre. *Contaminarea la naştere* de la mama infectată este posibilă, în timpul traversării orificiului uterin şi vaginului ; pentru unii autori mai frecventă este contaminarea mediată foarte precoce, dopul mucos vulvar al nou-născutei opunîndu-se teoretic infectării în timpul naşterii. La *fetiţe* contaminarea sexuală prin contact „anteportas", de cele mai multe ori cu o persoană necunoscută, este cel mai frecvent întîlnită ; contaminarea mediată prin lenjerie sau obiecte de toaletă este posibilă ; s-au descris cazuri de contagiune şcolară. În localizarea *ano-rectală* se incriminează în afară de coitul anal, contaminarea de vecinătate prin leucoree. În *localizarea faringiană* infectarea are loc în majoritatea cazurilor prin relaţii heterosexuale, dar şi prin mîini murdare ; ea poate fi consecutivă unor săruturi, în special cel numit de Anglo-Saxoni „deep Kiss".

Bărbaţii din colective, frecvent, contractează boala de la aceleaşi partenere. La militarii francezi cu uretrite gonococice dintr-o unitate staţionată în Senegal, de exemplu, s-a constatat că suşele izolate prezintă o mare omogenitate antibiotipică şi auxotipică, spre deosebire de gonococii izolaţi în acelaşi an de la localnici, situaţie explicată prin faptul că militarii au frecventat acelaşi cartier al oraşului Dakar şi, în unele cazuri, aceeaşi parteneră (Le Mol, 1983).

Un rol important în răspîndirea bolii îl au modificările sociale şi psihologice legate de schimbarea comportamentului moral şi sexual, o mai scăzută angajare afectivă, o uşurinţă crescută a raporturilor sexuale, prostituţie etc. Insuficienţa măsurilor de educaţie sexuală şi sanitară a tinerilor, referitoare la modul de contaminare, la simptomele şi consecinţele acestei boli precum şi a măsurilor de prevenire şi tratament, joacă, de asemenea, un rol în creşterea morbidităţii.

Dintre *cauzele de ordin medical ale incidenţei crescute a gonoreei* se pot enumera : 1. scăderea sensibilităţii gonococului la unele antibiotice, ca şi apariţia suşelor producătoare de penicilinază ; 2. tratamente insuficiente : administrarea la întîmplare şi în doze inoperante a unor anti-

Scanned with OKEN Scanner

biotice, active în condițiile unei posologii corecte ; ușurința procurării antibioticelor a favorizat autotratarea ; 3. numărul mare de gonococii care rămîn nediagnosticate, constituie surse necunoscute de îmbolnăvire ; aceste focare latente, asimptomatice sînt, mai ales, femei. Diminuarea virulenței unor gonococi, determină apariția de purtători asimptomatici, în special femei. *Singura axiomă mai importantă legată de epidemiologia acestei boli este că răspîndirea gonoreei se face, de obicei, de persoane care nu au simptome sau le ignoră. Pacienții simptomatici bărbați și femei, infectați recent de asemenea persoane, trebuie să ajute la descoperirea și tratarea lor pentru a preveni noi infecții. Bărbații și femeile cu gonoree simptomatică, trebuie să ajute totdeauna la identificarea recenților contacți sexuali, care să fie examinați și, dacă sînt infectați, tratați* (Holmes, 1983).

Din cele 74 de forme de Neisseria gonorrhoeae tipizate pînă în prezent, patru au o *importanță epidemiologică deosebită* : a. formele L ale gonococului, elemente de dimensiuni submicroscopice reversibile la forma comună de NG, cu aceleași proprietăți antigenice, mai puțin pretențioase sub raportul condițiilor necesare existenței și, prin aceasta, capabile să reziste suprasolicitărilor, deci și antibioticelor ; b. alt aspect „modificat" al NG a fost semnalat în 1973 de către Nedebach, care constată capacitatea de încapsulare a germenului în condiții nefavorabile de mediu ; c. speciile mai virulente de NG (Buchanan, 1978) cu pili pe suprafață, care le dau posibilitatea să se fixeze pe celulele epiteliale, rezistînd în acest fel fagocitozei granulocitelor neutrofile ; d. formele producătoare de penicilinază.

3.2.1. Frecvența gonoreei

Datele legate de *frecvența gonoreei* sînt relative, cifrele reale fiind estimate la dublu sau triplu față de cele comunicate. Cu toate că în prezent multe cazuri scapă controlului autorităților sanitare, se apreciază că maladia interesează 1% din populația adultă, în lume înregistrîndu-se anual peste 250 milioane de cazuri. La *fetițe* ca și în cazul celorlalte vulvo-vaginite *frecvența raportată de diferiți autori* este variată : 1,9% din fetițele prezentate în cabinet (Vesely) și 4% dintre fetițele cu leucoree ; în cabinetul de Ginecologie Infantilă din Spitalul Municipal București frecvența este sub 1% din totalul consultațiilor. În S.U.A. se estimează anual un număr de peste 3 milioane de cazuri, în Franța peste 500 000 ; în Brazilia sînt înregistrate mai mult de 20 000 cazuri zilnic. În Anglia frecvența este de $751^{0}/_{0000}$ pentru bărbați și $451^{0}/_{0000}$ pentru femei, în Suedia $1\,724^{0}/_{0000}$ și $1\,538^{0}/_{0000}$, în S.U.A., țara cu morbiditatea cea mai ridicată, $2\,470^{0}/_{0000}$ pentru bărbați și $1\,406^{0}/_{0000}$ pentru femei. Gonococul se constată între 2,75 și 7,5% dintre *gravide*, la unele fiind pus în evidență în cursul travaliului (Sololo, 1982).

În prezent *gonoreea este în plină recrudescență, în toată lumea* exceptînd poate R. P. Chineză. Morbiditatea a crescut în ultimii ani cu 85% în Europa, cu 52% în America de Nord, cu 43% în Asia și cu 33% în Africa (Colțoiu, 1983). O analiză detaliată a cauzelor acestor variații este greu de făcut. În S.U.A. se poate vorbi de o creștere a declarărilor, făcute de medicii particulari, care tratează gonoreea. În Marea Britanie o incidență

Scanned with OKEN Scanner

aproape în linie dreaptă, poate fi explicată prin tratarea cazurilor de gonoree numai de unități dermatoveneriene bine recunoscute. Scăderea înregistrată în unele țări poate să nu fie reală, declararea multor cazuri nefiind făcute sau datorită faptului că unii bolnavi se autotratează, medicamentele antiblenoragice putîndu-se procura cu ușurință din farmacii. *Cei mai ridicați indici* de morbiditate în țara noastră au fost în 1978 în Municipiul București 227,4‰, în județul Constanța 209‰ și în județul Mureș 150‰, iar cea mai mică morbiditate s-a constatat în județul Teleorman (29,2‰). Cele mai numeroase îmbolnăviri în *mediul rural* sînt în județul Constanța (136,9‰), fapt explicabil și prin marea fluctuație de populație, mai ales în cursul verii. Județele Teleorman și Dîmbovița au cea mai mică proporție de îmbolnăviri în mediul rural (24,9‰ și 28,5‰).

Grupa de vîrstă cu morbiditatea cea mai ridicată în 1978 este cea între 20 și 24 ani (475,3‰), urmîndu-le grupa 25–29 de ani, 15–19 ani, 30–34 ani, 35–39 ani. Tot Municipiul București deține recordul în privința îmbolnăvirilor pe grupe de vîrstă, în grupa 20–24 ani, indicele fiind de 1 255,2‰. Se constată o proporție mai mare de îmbolnăviri la sexul masculin (151,8‰ în 1978 și 114,5‰ în 1983) față de cel feminin (55,6‰ în 1978 și 43,8‰ în 1983).

În București numărul cel mai mare de îmbolnăviri prin gonoree se constată, ca și la sifilis, în 1978 la muncitorii din transporturi (1 424 de șoferi și 111 alți muncitori), urmat de muncitorii din construcții (354) și de persoane fără ocupație ; au fost 222 studenți și 98 de elevi bolnavi de gonoree. Analiza gradului de cultură la bolnavi pare interesantă ; s-au constatat 90,84% îmbolnăviri la persoane cu studii inferioare și 9,14% la cele cu studii superioare și medii, în care sînt incluse și cele 222 cazuri de studenți. În perioada 1980–1985 în zona industrială a Iașului au fost înregistrate 1 532 cazuri de gonoree din care 1 424 (93,0%) la muncitori, 53 (3,5%) la șoferi și 50 (3,3%) la elevi (Vîrnă și colab., 1985).

Neexistînd imunitate în această boală, mulți pacienți o contractează de mai multe ori pe an.

Creșterea frecvenței gonoreei la copii este mai mare decît la adulte. În Anglia, de exemplu, într-un an creșterea frecvenței a fost de 24% sub 20 de ani, în timp ce ea nu a fost decît de 13% pentru ansamblul populației. Și la *adulți* frecvența gonoreei este în creștere ; în Anglia numărul cazurilor crește anual cu 7%, în Danemarca și Canada cu 15% ; în Franța, în ultimii 10 ani, frecvența a crescut cu 300%.

În *țara noastră*, între 1959 și 1974, se constată o creștere continuă a numărului de îmbolnăviri de la 40,3‰ la 172,1‰ în 1974, deci o creștere de 4,5 ori. Din 1974 numărul de cazuri a scăzut în fiecare an, în 1978 ajungînd la 103‰, în 1979 la 93,1‰, în 1980 la 91,1‰, în 1981, la 84,7‰, în 1982 la 81,9‰ și în 1983 la 78,8‰.

Blenoragia în statistici apare de 2–4 ori mai frecventă la bărbați decît la femei ; la noi în țară, de exemplu, în 1983 proporția a fost de 2,5/1 (12 741 bărbați și 4 941 femei). Din 1 532 de cazuri înregistrate în perioada 1980–1985 în zona industrială a municipiului Iași, 1 444 (94,3%) au fost bărbați și 88 (5,7%) femei (Vîrnă și colab., 1985). Comitetul de experți O.M.S. (1964) constată o situație inversă : la un caz masculin revin 1,7 fe-

Scanned with OKEN Scanner

mei bolnave. Înregistrarea deficitară, se explică prin frecventa evoluție asimptomatică sau paucisimptomatică a gonoreei la ele. Dacă s-ar efectua culturi pentru gonococ la un număr mare din populația feminină, diplococul ar fi găsit la 5% dintre femeile fără simptome. Teoharov constată că numai 9,8% din femeile care au constituit surse de infecție pentru bărbați au prezentat simptomele bolii, pe cînd restul de 90,2% se considerau sănătoase.

Printre *celibatare* boala este întîlnită mai frecvent. Interesant este faptul că celibatarii, puși în aceleași condiții cu cei căsătoriți, contractează mai frecvent boala ; la o unitate militară franceză staționată în Dakar s-au constatat uretrite gonococice mai frecvent la celibatari, cu toate că nici cei căsătoriți nu erau cu soțiile (Le Mol, 1983).

Frecvența *localizării anorectale* este de 8% dintre femei și 4,8% din bărbații infectați ; în 10% din cazuri această localizare rămîne singura. *Gonococia faringiană* este pusă în evidență la 11,5% din femeile infectate, la 4% dintre bărbații heterosexuali și la 40% dintre homosexuali. La 2% dintre bolnavi se constată *manifestări cutanate* ; rareori ea este singura localizare a gonoreei.

Factorii esențiali care contribuie la creșterea numărului de îmbolnăviri sînt : 1. *Creșterea demografică.* 2. *Extraordinara mișcare a populației* pentru a petrece timpul liber sau pentru a munci. După Biroul Internațional de Turism, numărul persoanelor care părăsesc țara este de 210 milioane anual. Din 284 de bolnavi, oameni de afaceri, comercianți, tehnicieni francezi, 158 au contractat gonoreea în afara frontierelor. O femeie al cărei soț are o meserie care solicită deplasarea în oraș, este de 60 de ori mai expusă decît soția unui agricultor. 3. Se notează an de an o *întinerire a vîrstei bolnavilor.* Vîrsta cu cea mai mare incidență este între 16 și 26 de ani, fiind maximă între 20 și 22 de ani ; în București în 1978 grupa de vîrstă cea mai afectată a fost între 20 și 24 de ani. În grupa de vîrstă 13–19 ani în 1961 se raportau 8% din totalul cazurilor iar în 1976, 15%, fapt ce confirmă că viața sexuală a adolescenților începe mai devreme. Proporția adolescentelor care au experiență sexuală crește continuu ; în 1979 în S.U.A. 50% dintre cele între 15 și 19 ani, din mediul urban, începuseră viața sexuală ; dintre acestea multe luau contraceptive. La această vîrstă numărul fetelor infectate este de 3 ori mai mare decît al băieților, în timp ce între 20 și 24 de ani, numărul băieților predomină. 4. *Practica metodelor anticoncepționale,* în special al pilulelor, a făcut să dispară frica de sarcină. În același timp partenerii lor utilizează din ce în ce mai puțin prezervativul. 5. Există o *schimbare completă în modul și locul contaminării,* mai frecvent boala fiind contractată de la o prietenă pasageră, decît de la o prostituată ; în 1976 în Franța 73% din bărbați au contractat boala printr-un raport cu o parteneră pasageră și 14% numai de la prostituate 6. *Frecvența din ce în ce mai mare a formelor asimptomatice.*

Cheltuielile impuse de tratamentul gonoreei și a complicațiilor sînt extrem de mari. Consecințele economice ale blenoragiei în S.U.A. se cifrează la un sfert de bilion de dolari anual ; dacă se adaugă și cheltuielile efectuate în perioada durerilor, pentru sterilitate, pentru intervenții chirurgicale etc., acestea se cifrează la valori inestimabile.

Scanned with OKEN Scanner

3.3. Patogenie

Infecția debutează la adulte, la nivelul epiteliului uretral și al colului, mai rar la nivelul mucoasei anale ; la fetițe și după menopauză vaginul este primul interesat ; între pubertate și menopauză mucoasa vaginală, cu epiteliul pavimentos stratificat, nu permite pătrunderea germenilor. NG se fixează cu ajutorul pililor pe suprafața celulelor epiteliale ale colului și uretrei la femeia adultă și pe mucoasa vaginală în premenarhă și postmenopauză.

Pe microfotografii electronice, la mai puțin de o oră de la contact, se observă grămezi de gonococi ancorați prin pili la suprafața celulelor. Mucoasa vaginală a adultelor este rezistentă la N. gonorrhoeae. Se poate constata în vagin ușor edem și hiperemie, dar microorganismul nu pătrunde în mucoasă. La fetițe și la femei în postmenopauză mucoasa vaginală subțire, slab vascularizată este străbătută de gonococ, care pătrunde în submucoasa. Se produce edem, hiperemie și puroi vaginal.

Fixarea labilă a NG pe mucoase, îi permite să se detașeze ușor pentru a infecta partenerul și să se deplaseze pe suprafața epiteliului, extinzînd infecția locală ; la una din zece femei cu gonoree, se produce o boală inflamatoare pelviană. Gonococul ajunge în tractul genital superior de-a lungul suprafeței mucoasei prin contiguitate, de la endocervix la trompă, via endometru (dintre organele pelviene trompa este pe departe cea mai sensibilă la infecție). Cu toate că două treimi din femei cu o infecție ascendentă, își dezvoltă simptomele bolii inflamatoare pelviene, în timpul sau imediat după menstruație, factorii care facilitează migrarea gonococului sînt puțin cunoscuți. Propagarea gonococilor din cervix către endometru și salpinge, pare a fi mărită la femeile care prezintă un dispozitiv contraceptiv intrauterin sau la cele care folosesc contraceptive orale. Menstruația, de asemenea, crește riscul la ascensiune din col și, evident, predispune la bacteriemie gonococică.

Dintre *factorii de potogenitate* ai gonococului mai cunoscuți sînt : factorii de aderență și rezistență de la nivelul pililor, ai capsulei și ai membranei externe ; exotoxina, o protează externă care scindează imunoglobulina A ; de capacitatea de a scoate și a utiliza rapid fierul din transferina din sînge și din lactoferina de pe suprafața mucoasei vaginale, a colului și uretrei ; rezistența la activitatea bactericidă a serului ; capacitatea de a se multiplica intracelular, atît la nivelul fagocitelor cît și a celulelor epiteliale, unde pătrund printr-un proces asemănător fagocitozei. Liza celulelor cu gonococi pune în libertate un număr important de microbi în țesutul conjunctiv subepitelial și la suprafața mucoasei. Ajunși în țesutul subepitelial (în uretră, col, vagin în premenarhă și în postmenopauză, trompe, endometru etc.) gonococii liberează lipopolizaharide, care sînt citotoxice și proteaze, fosfolipaze și elastaze, care pot juca un rol în patogeneză ; NG liberează, de asemenea, factori chimiotactici care determină o reacție inflamatoare, cu exsudat bogat în polinucleare.

Pînă în prezent nu se cunosc factorii care favorizează infecțiile latente sau tulpinile de gonococ răspunzătoare de aceste forme. În dezvoltarea infecției gonococice și a aspectelor pe care le îmbracă aceasta, au un rol

Scanned with OKEN Scanner

important și factorii de teren, interacțiunea acestora cu germenul (Colțoiu și colab., 1979).

Deși nu are putere invazivă mare, *infecția gonococică poate disemina uneori pe cale limfatică și sanguină.*

Infecția gonococică determină un *răspuns imun umoral* (IgG și mai rar IgM) și *celular* care nu pare să fie eficace, reinfecțiile fiind frecvente (15–25% dintre bolnavi). Această lipsă de imunitate este una din cauzele care explică menținerea endemiei gonococice. S-a observat totuși (Holmes, 1983) că un episod de salpingită gonococică conferă protecție împotriva unui „atac" ulterior asupra trompei cu același serotip de gonococ, cu proteina I.

La adolescente factori anatomici și hormonali cresc susceptibilitatea la complicații (Bell, 1982). În timpul adolescenței porțiunea vaginală a colului este parțial acoperită de epiteliu cilindric (ectopic), de tipul celui endocervical. *Fenotipul transparent de gonococ*, mai virulent, se constată în proporție mai mare în colul tinerelor, decît al femeilor mai în vîrstă (Jones, 1978) ; el are o afinitate mai mare pentru epiteliul cervical cilindric (ectopic), decît pentru cel pavimentos. Atașîndu-se pe epiteliul cilindric de tranziție, mai puțin pe cel pavimentos, gonococii pătrund prin sau printre celule și ajung în țesutul subepitelial.

Structura coloniilor de gonococ diferă cu faza ciclului menstrual : fenotipul mai virulent, transparent, mai rezistent la proba inhibiției la tripsină, predomină în timpul menstrei, cînd produce mai frecvent artrite (Holmes, 1971) și salpingite (Sweet, 1981) ; în perioada progesteronică a ciclului, predomină *fenotipul opac*, mai puțin virulent.

Aderența NG la epiteliul vaginal este mai mare în faza estrogenică a ciclului, decît în cea progesteronică (la fel în postmenopauză, la femeile cărora li se administrează estrogeni). Progesteronul descrește virulența NG pe embrionii de găină (Stamey, 1980). Capacitatea de blocare variază în timpul ciclului menstrual, inhibarea maximă a aderenței microbilor patogeni fiind în ziua a 10-a a ciclului (Chan, 1984) ; lactobacilii inhibă aderența microbilor Gram negativi pe suprafața celulelor vaginale ; in vitro aderarea gonococului la celulele epiteliale este inhibată complet sau parțial de preinocularea cu specii de lactobacili izolate din vagin, fapt care arată că flora normală a vaginului are un rol protector în prevenirea infecției (Mackowiak, 1982) ; în general, cînd două specii sînt în competiție pentru o nișă ecologică, primul ocupant este cel care învinge. *Aceste fapte pot explica rezistența vaginului la gonococ la femeile adulte și receptivitatea colpoecosistemului la infecție în premenarhă și postmenopauză.*

Organismul se apără împotriva infecției gonococice. Factorii care conferă rezistența la infecție sînt, în mare măsură, necunoscuți. Datele epidemiologice sugerează că numai o treime din bărbați se infectează, după o singură expunere la gonoree, după un singur contact infectant și, în condiții experimentale, o inoculare de 10^3 organisme pare necesară, pentru stabilirea infecției uretrale la 50% dintre bolnavii voluntari.

– Componentele florei vaginale ca Staphylococcus epidermoides, Candida albicans și, mai ales, lactobacilii, pot inhiba NG in vitro și măresc rezistența naturală in vivo (Morse, 1978).

Scanned with OKEN Scanner

Un rol important în limitarea înmulțirii germenilor și în protecția mucoasei îl are IgA din colposistem ; ea este inactivată, în parte, de proteza gonococului.

– Fixarea gonococilor pe celulele mucoasei vaginale, este mediată, în parte, de pili ; anticorpii locali antipili din biotopul vaginal, pot bloca fixarea. Pilii, de asemenea, împiedică fagocitarea gonococilor de către neutrofile ; anticorpii antipili din mucoasă (opsonine) facilitează, totuși, fagocitarea lor (Holmes și colab., 1982).

– Anticorpii împotriva altor antigene prezente pe suprafața gonococului, pot fixa complementul (pus în evidență în cantitate mică pe suprafața mucoasei vaginale), pe cale clasică sau alternantă, rezultînd o activitate bactericidă. O enzimă produsă de Neisseria, IgA_1 protează, care inactivează sIgA, poate împiedica activitatea antiaderențială, rezultînd o creștere a aderării diplococilor de celulele mucoasei colului, uretrei și vaginului și o reducere a opsonizării. Cu toate acestea 50% din sIgA constatată pe suprafața mucoasei este prezentă ca $sIgA_2$ care este rezistentă la IgA_1 protează (Wiesner și Thompson, 1980) ; totuși rolul proteazei IgA_1 gonococice nu este bine cunoscut (Holmes, 1983).

– Tulpinile de gonococ variază semnificativ în reacția cu serul normal, cu anticorpii IgM, care par să acționeze direct împotriva antigenului LPS ; pe aceste complexe antigen-anticorp acționează și factori chemotactici din ser, complexul bactericid de atac C_{5-9}. Serul uman normal se pare că mai conține anticorpi, direct împotriva unei proteine de suprafață nedefinită, prezentă în unele tulpini de gonococ, care se comportă ca antigen. Unele tulpini rezistente la ser, justifică majoritatea cazurilor de bacteriemie gonococică. Pacientele cu deficit în componentele complexului terminal C_5, C_6, C_7 și C_8 sînt susceptibile la bacteriemie, cu tulpini de gonococ serum – sensibile, ca și la meningococemie.

Susceptibilitatea la gonoree, la boală inflamatoare gonococică pelviană sau la gonococemie, depinde de un complex de factori ai gazdei și de virulența microorganismului.

3.4. Manifestări clinice

Perioada de incubație apare în statistici din ce în ce mai lungă, datorită, foarte probabil, utilizării antibioticelor. La 92% dintre bolnave ea este dificil de definit ; această perioadă rămîne aproape totdeauna necunoscută cînd există mai mulți parteneri. La bărbat, în 37% din cazuri, este între 4 și 6 zile, în 8% între 7 și 15 zile, la 6% peste 15 zile.

Simptomele vulvo-vaginitei gonococice sînt foarte variate de la forma asimptomatică pînă la vaginita acută, cu debut zgomotos. Barlow și Phillips (1978), cercetînd 599 femei cu gonoree, constată că *40% nu prezintă simptome* ; asocierea cu alte infecții ale tractului genital inferior ca trichomonaza și candidoza, crește semnificativ probabilitatea de a avea simptome. Din cele 70 de cazuri depistate de Centrul Dermato-Venerian din București, în primele luni ale anului 1985, 35 prezentau infecții cronice, neștiind că sînt purtătoarele unei boli cu transmitere sexuală (Lazăr și Pănoiu, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea femeilor se prezintă la serviciul de boli transmisibile sau la ginecolog, pentru faptul că au avut contact cu un bărbat bolnav (Mc Cormak, 1979). Nu numai gonoreea tractului genital inferior, dar și boala inflamatoare pelviană poate fi complet asimptomatică, iar cînd simptomele există, mulți pacienți sînt tratați pentru infecții urinare și gastroenterite ; clinicianul care se gîndește la gonoree face culturi.

Clasic se disting în vulvo-vaginita gonococică o formă acută și una cronică, însă există numeroase forme intermediare.

Vulvo-vaginita acută, rar întîlnită la adultă, de regulă constatată la fetițe și la femei în menopauză, interesează vulva și vaginul. Modificările vulvare sînt, deseori, mai intense decît cele vaginale ; labiile sînt edematiate, uneori aglutinate de secreția purulentă. Îndepărtarea lor pune în evidență o mucoasă roșie, scăldată în puroi galben-verzui (datorită nucleoperoxidazei, pigment din polinuclearele distruse). Examenul cu speculul, dificil din cauza durerii, pune în evidență pereți vaginali smeurați, sîngerînd ușor. Colul hiperemiat prezintă o secreție mucopurulentă (durerea în hipogastru traduce participarea colului în procesul inflamator). Meatul urinar este roșu, turgescent. La exprimarea uretrei, cu indexul în vagin, apăsînd ușor pe simfiza pubiană, la bolnava care nu a urinat 4–8 ore, se scurge puroi galben-verzui. Simptomele uretritei gonococice acute pot dispărea spontan sau ca urmare a unei terapii minime, cu sulfamide sau cu antiseptice urinare. Asocierea tulburărilor vezicale, ca polakiurie și dureri la sfîrșitul micțiunii, este caracteristică ; uneori acestea sînt însoțite de hematurie. Durerea vezicală, pusă în evidență prin tactul vaginal, este un simptom constant în cistită. Dispareunia este frecvent întîlnită. Femeile infectate premenstrual au simptome mai intense ; cînd menstra începe, crește temperatura, apar dureri abdominale, grețuri, vărsături (mai rar), cu determinarea unei salpingite sau pelviperitonite.

Vulvo-vaginita cronică este, de cele mai multe ori, asimptomatică. Frecvența formelor asimptomatice în gonoreea cronică este în creștere, constatîndu-se la 40% pînă la 60% dintre femeile infectate (și numai la 6% dintre bărbați). Datele statistice relevă că la bărbați forma acută este de 6 ori mai frecventă decît cea cronică, în timp ce la femei forma cronică este de 10 ori mai des întîlnită decît cea acută. De cele mai multe ori gonoreea debutează insidios, fără simptome subiective, manifestările clinice fiind reduse la o secreție moderată, deseori discretă (determinată de endocervicita exsudativă), interpretată ca o leucoree „banală". Chiar dacă are un debut zgomotos, gonoreea la femeie trece relativ repede în stare de latență, de regulă asimptomatică sau cu simptome discrete. Gonoreea cronică respectă, de obicei, vaginul, interesînd endocolul, uretra, canalul anal și faringele, în ordinea descrescîndă a frecvenței.

În timp ce prezența disuriei, la bărbații tineri, duce la suspiciunea uretritei gonococice, același simptom la femeile tinere este, cel mai adesea, atribuit „cistitei". În absența bacteriuriei multe din acestea au o infecție uretrală cu gonococ sau Chlamidii. *Femeile tinere cu disurie* trebuie examinate de ginecolog. La exprimarea uretrei, prin compresiunea ei, poate apărea un exsudat, care trebuie examinat prin frotiu colorat Gram și culturi. Femeile cu „piurie sterilă" [10 neutrofile pe cîmpul microscopic (100 x) în sedimentul obținut prin centrifugarea jetului urinar de mijloc, în urina din care nu s-au izolat uropatogeni] trebuie investigate pentru infecție go-

Scanned with OKEN Scanner

nococică sau cu Chlamidii. Menometroragiile sînt determinate de endometrita concomitentă iar durerile din hipogastru, de intensitate medie, sînt datorate unei salpingite acute, complicație majoră a gonoreei.

Simptomatologie psihopatologică importantă, de tip nevrotic (iritabilitate, cenestopatii, dezvoltări hipocondrice, tulburări ale dinamicii sexuale) și/sau disfuncții de integrare psiho-socială, se observă la 30% din pacienți (Robu și Vulcan, 1985). Aspectele psihopatologice se amplifică în funcție de durata afecțiunii și de atitudinea socială asociată ei.

Evoluția paucisimptomatică sau asimptomatică face ca, în unele cazuri, gonoreea să treacă neobservată, situație ce prezintă o importanță deosebită în epidemiologia și transmiterea bolii. În multe din asemenea cazuri numai apariția unei gonoree la partener, sugerează diagnosticul și determină investigații bacteriologice. În formele atenuate, reactivarea procesului inflamator se poate produce cu fiecare menstruație, contagiozitatea maximă, în asemenea cazuri, fiind în primele zile după menstruație.

3.5. Diagnostic

Infecția gonococică se înscrie printre bolile transmisibile pe cale sexuală cu o contagiozitate mare, o perioadă de incubație scurtă, o simptomatologie comună, caracteristici ce impun existența unor metode active de depistare și identificare a agentului patogen.

Femeile cu gonoree au două dezavantaje, care prelungesc intervalul dintre achiziția infecției și diagnostic, întîrzie terapia și crește probabilitatea complicațiilor. În primul rînd lipsesc simptomele specifice. În al doilea rînd, după cum au observat Barlow și colab. (1976), examenul microscopic al produsului infectat, pune diagnosticul numai la 60% dintre femeile bolnave, în comparație cu 95% la bărbați.

Rezultatul corect al examenelor depinde nu numai de laboratorul de microbiologie, de cunoștințele medicului bacteriolog, ci și de pregătirea, cunoștințele și conștiinciozitatea medicului sau asistentei care recoltează. Medii foarte bune de cultură pot fi frustate, de exemplu, de o probă nerecoltată conștiincios sau nelucrată corect.

O *anamneză* corectă furnizează date epidemiologice importante.

Locul de unde se face recoltarea este de o importanță deosebită. Prelevarea din vagin este utilă la fetițe și la femei în menopauză. La acestea găsind condiții care nu îi pot limita dezvoltarea, se constată o substituție aproape completă a florei normale prin gonococ. Recoltarea conținutului vaginal de la pubertate la menopauză este ineficace ; este o excepție cînd în flora polimorfă vaginală se disting gonococi caracteristici. Prelevarea trebuie făcută sistematic din col, uretră, anus, faringe și leziuni cutanate.

Momentul recoltării cel mai indicat este după terminarea menstruației, cînd secreția colului este redusă și gonococii mai numeroși iar din uretră la 8–10 ore după micțiune.

Modul de recoltare contribuie mult la punerea diagnosticului. Pacienta trebuie examinată în poziție ginecologică. După desfacerea labiilor și vi-

Scanned with OKEN Scanner

zualizarea *meatului urinar* se recoltează probe pentru culturi și coloratia Gram, din porțiunea terminală a uretrei, după exprimarea acesteia cu degetul pe simfiza pubiană. *Proba endocervicală* se obține după introducerea speculului bivalv sau a valvelor sterile ; acestea nu trebuie lubrifiate, deoarece multe din preparatele folosite au efect bactericid și prezența lor poate inhiba creșterea diplococilor. După îndepărtarea mucusului cervical se introduce în canalul cervical un tampon steril, care este rotat aproximativ 10 secunde, pentru a permite absorbția secreției endocervicale. Înainte ca speculul să fie extras se recoltează o probă din fundul de sac vaginal posterior. Se recoltează apoi *din orificiul anal*, introducînd pămătuful aproximativ 1 cm, în canalul anal bogat în cripte, în care infecția se poate localiza. Omisiunea acestei prelevări face ca la 5% dintre femeile cu gonoree să fie omis diagnosticul ; anoscopul nu este nici necesar nici de dorit. Dacă pămătuful este contaminat de fecale, el va fi aruncat și se repetă recoltarea. Pentru un rezultat optim fiecare produs va fi prelevat cu un pămătuf de fibre sintetice, care nu prezintă inhibitori, ca acizii grași nesaturați din tamponul de vată.

Un singur set de culturi negative nu exclude diagnosticul de gonoree. Chipperfild și Catterall (1976) recoltînd secreție uretrală și endocervicală de la 209 femei, obține culturi pozitive de la 91% la primele însămînțări ; *repetînd culturile* mai pune diagnosticul la încă 7,1%. Evans (1978) arată de asemenea că la primul examen, gonoreea poate fi diagnosticată prin recoltări din col și uretră numai la 90% dintre femeile infectate.

În cazurile suspecte, cînd gonococul nu poate fi pus în evidență, unii medici recomandă *reactivarea procesului inflamator*, prin badijonarea mucoasei vestibulare și chiar vaginale cu soluție Lugol (Noaghea, 1971) cu nitrat de argint 1% (Longhin, 1970), iar la fetițe prin injectarea de estrogeni ; Longhin și colab. (1970) recomandă sintofolin 1 mg/zi, intramuscular, trei zile.

Cînd se recoltează produse pentru determinarea gonococului sînt necesare investigații și pentru alte boli transmisibile sexual, care pot coexista ; se va recolta deci o picătură de conținut vaginal din fundurile de sac pentru depistarea trichomonasului și una din regiunea vulvară pentru fungi. În anumite cazuri se vor recolta probe pentru culturi *din aria amigdaliană* și din faringe, dinapoia luetei.

Diagnosticul pe frotiuri colorate se face după colorarea lamei cu albastru de metilen, cu coloratia Gram sau prin imunofluorescență.

Coloratia cu albastru de metilen este cea mai simplă.

Coloratia Gram este cea mai întrebuințată în practică. Pentru diagnosticul gonoreei se recomandă evitarea fixării în flacără, prelungirea cu un minut a acțiunii soluției Lugol, decolorarea prelungită și recolorarea cu fuxină diluată 20 de secunde. Sînt unele particularități care trebuie reținute, în diagnosticul gonoreei : exclusivitatea gonococului pe lamă este rar întîlnită ; grupurile de gonococi vor trebui căutate pe un număr mai mare de cîmpuri ; aspectul de celule epiteliale capitonate cu gonococi, patognomonice pentru infecții recente este uneori întîlnit, dată fiind raritatea surprinderii infecției în acest stadiu, la femeie. Numai prin frotiu colorat Gram, jumătate din bolnave nu sînt diagnosticate (Adler, 1983). Prin prelevarea materialului patologic din uretră și col, Lazăr și Gavrilescu (1979) prin frotiu

Scanned with OKEN Scanner

colorat pun diagnosticul în 85% din cazuri. Puținele cazuri de frotiuri fals pozitive sînt nesemnificative.

În scopul determinării gradului de fiabilitate al frotiului colorat, Kavarkian și colab. (1985), efectuînd în 26 cazuri de gonoree frotiu colorat și însămînțări pe mediu selectiv, ajung la următoarele rezultate : frotiu +, cultură + 46% din cazuri ; frotiu —, însămînțare + 23% ; frotiu +, cultură — 31% ; se concluzionează că în staționar sau cînd există posibilități, frotiul trebuie dublat cu însămînțare pe mediu de cultură selectiv. Istrate și colab. (1985) constată bacterioscopie negativă și însămînțare pozitivă numai la femei.

Examenul microscopic prin imunofluorescență permite recunoașterea gonococilor, chiar cînd sînt în număr mic, împreună cu o floră polimorfă abundentă. Imunofluorescența, costisitoare și laborioasă, neputîndu-se efectua decît în laboratoare dotate cu personal calificat, rămîne o tehnică de cercetare.

Cultivarea gonococului este dificilă din cauza cerințelor nutritive și a sensibilității sale. Produsul de examinat trebuie introdus direct în mediu de cultură sau într-un mediu de transport (în care produsul de examinat să fie ținut pînă ajunge la laborator).

Mediile de transport conțin antibiotice care inhibă creșterea altor microorganisme, în afară de gonococ și meningococ. Exemple : Mediul de transport Transgrow care conține vancomicină, colistin și nistatin ; Mediul lichid cu hidrolizat de lactalbumină (Gavrilescu și Lazăr, 1973), care este utilizat și ca mediu de cultură ; Mediul de transport al Institutului Cantacuzino care se aseamănă cu mediul Stuart și care conține un amestec de săruri, tioglicolat de sodiu și agar tamponat la pH 7,2—7,4. Acest mediu contribuie la păstrarea viabilității gonococilor și limitează dezvoltarea altor microorganisme, prin absența factorilor nutritivi și prin prezența tioglicolatului de sodiu reducător ; trebuie păstrat la +4°C și la întuneric. Mediile de transport se folosesc atît pentru transportul produselor patologice (conținut vaginal, secreție din col și uretră etc.) la laborator, cît și pentru transportul culturilor de Neisseria de la un laborator la altul.

Mediile de cultură sînt numeroase, cu formule variate, de la mediu simplu cu agar șocolat, la medii complexe, îmbogățite cu factori de creștere, extrase de levuri, vtiamine etc., în atmosferă umedă cu 8—10% CO_2. Ele au apărut din necesitatea de a înlocui produsele biologice mai rare (din hidrocel, lichid de ascită), cu preparate standardizate, care să satisfacă cerințele create de răspîndirea largă a infecției. Un spor de eficiență a fost realizat prin adaosul de antibiotice (polimixină, lincomicină etc.), fungistatice și alte produse chimiostatice, coloranți etc., care au oferit mediilor un grad mai mare de selectivitate, facilitînd izolarea gonococului. Dintre numeroasele medii amintesc mediul Müller Hinton, cu adaos de hemoglobină și autolizat de ficat de porc, mediul Thayer Martin, modificat, prin adăugarea de vancomicină, colistină și nistatin ; (astăzi în străinătate, mediul Thayer Martin VCN pe agar, constituie metoda cea mai folosită pentru determinarea microorganismului) ; mediu cu hidrolizat de albumină (Gavrilescu și Lazăr), mediul cu ou selectiv Arad, mediul de cultură cu sînge de cal și extract de drojdie, după formula Institutului Cantacuzino, cel mai frecvent utilizat în București ; pe acest mediu de cultură coloniile sînt

Scanned with OKEN Scanner

mici, incolore sau cenușiu deschis, plate sau ușor bombate, oxidazo-pozitive. Această proprietate le face ușor vizibile, prin adăugare, peste mediul din cutia Petri, a unui indicator (dimetil-parafenilen-diamină) care colorează coloniile de gonococ în roz, apoi în roșu intens și în final în negru, în contrast puternic cu fondul alb-gălbui al mediului.

Pe mediile solide se descriu *patru tipuri principale de gonococ* : T_1 și T_2 cu colonii mici (0,5 mm) brune, cu gonococi cu pili, care aglutinează hematiile de om și care sînt virulente ; T_3 și T_4 cu colonii mari, plate, aproape incolore, granulate, cu gonococi fără pili și avirulenți.

La bolnavele cu gonoree, culturile efectuate din uretră sînt pozitive numai în 8,6% din cazuri, cele din col la 30,5% iar cele din ambele repere în 60,9% (Bothenberg, 1976) ; probele rectale arată o mare variabilitate, însămînțările trebuind repetate de mai multe ori. Examenele prin frotiuri și cultură din col și uretră, pot detecta infecția la 90% dintre bolnave (Adler, 1983). Acest procent poate fi îmbunătățit prin repetarea testelor. Chopel (1975) prin culturi din primul jet urinar raportează 80% cazuri pozitive la femei și la 95% dintre bărbații infectați. După coitul bucal infectant 20% din culturile faringiene sînt pozitive.

Serodiagnosticul are drept scop punerea în evidență a anticorpilor serici induși de infecția gonococică. Prin această metodă Thin (1970) raportează rezultate pozitive la 70% din partenerele bolnavilor cu blenoragie. Siboulet și Catalan (1981) consideră că metoda nu dă rezultate satisfăcătoare, deoarece în infecția gonococică imunitatea este locală.

Secreția redusă, lipsa fenomenelor subiective, raritatea gonococului, flora asociată, constituie piedici importante în diagnosticul gonoreei la femeie. Datorită acestor fapte se va da prioritate principiului epidemiologic și vor fi tratate toate femeile surse sau contacte ale bărbaților cu gonoree, chiar dacă examenele de laborator sînt negative. Diagnosticul gonoreei la femeie cere *examene repetate*, în timp ; pentru a afirma absența gonococului sînt necesare cel puțin patru însămînțări pe mediu de cultură, efectuate la 15 zile interval, dintre care cel puțin două, după menstră.

După izolare și identificare poate fi testată sensibilitatea gonococului față de diferite antibiotice. Apariția în deceniul actual al sușelor rezistente la antibiotice a determinat reconsiderarea valorii antibiogramei. Diferitele tulpini de gonococ neavînd aceeași sensibilitate la penicilină, se poate testa concentrația de penicilină care distruge germenul în cauză. Penicilina rămînînd cel mai important antibiotic în tratamentul blenoragiei, în țară existînd încă un număr redus de bolnavi cu gonococi rezistenți la betalactamine ; cantitatea de penicilină obișnuit indicată fiind suficientă pentru tulpinile cele mai rezistente, *în practică în prezent nu este absolut necesară nici antibiograma, nici testarea sensibilității la penicilină a gonococului* bolnavului de tratat.

In practică laboratorul trebuie să facă diagnosticul diferențial cu afecțiuni determinate de ceilalți microbi ai genului Neisseria, care pe preparat colorat au aspect identic cu NG ; *medicul de laborator nu poate și nici nu trebuie să pună diagnosticul de gonoree pe aspectul lamei colorate Gram la femeie în general și la fetițe în special* ; este un aspect extrem de important din punct de vedere social și medico-legal. La fetițe gonococul trebuie diferențiat de germenii din genul *Neisseria saprofitis* (N. flava, sub-

Scanned with OKEN Scanner

flava, perflava, fluorescens, sicca, cataralis, mucosa), pe care fetița îi transportă în vagin, din gură sau nas (vezi capitolul vulvo-vaginite la fetițe). *Este o greșeală punerea diagnosticului de gonoree la fetițe pe baza unui buletin de analiză care indică prezența în vagin de diplococi Gram negativi intra și extracelulari.*

3.5.1. Vulvo-vaginita cu Neisseria meningitidis

Mai mult teoretic, datorită raritații ei, gonoreea trebuie diferențiată de *vulvo-vaginita cu Neisseria meningitidis*, microb din genul Neisseria, comensal în naso-faringe, agentul patogen al meningitei și al unor infecții ale aparatului respirator.

A fost izolat din aparatul genital de Murray în 1939. Este pus în evidență din ce în ce mai frecvent în col, uretră și rect.

Pot fi sugerate *următoarele mecanisme de infectare a vaginului prin meningococ :* 1. într-un episod de septicemie la pacientele cu o afecțiune respiratorie acută sau cu meningită ; 2. diplococul ajunge în vagin din regiunea ano-rectală ; 3. prin transmitere venerianã ; a. organismul cantonat în faringe poate infecta direct mucoasa genitală în timpul unei practici sexuale orogenitală ; b. prin folosirea salivei ca lubrifiant în timpul coitului ; c. prin folosirea salivei ca lubrifiant în coitul anal ; d. de la un bărbat cu uretrită meningococică.

Simptomele mimează pe cele din gonoree ; multe femei infectate nu prezintă nici un simptom iar la altele infecția poate progresa, determinînd o salpingită acută.

Diagnosticul se pune ușor, cînd infecția genitală coincide cu o infecție respiratorie sau cu o meningită determinată de meningococ.

Tratamentul vulvo-vaginitei cu Neisseria meningitidis este același cu al vulvo-vaginitei gonococice.

Meningococul se diferențiază de gonococ pe medii de cultură. Membrii genului Neisseria se mai pot diferenția prin propiretatea lor de a oxida zaharurile ; singura specie din acest gen care oxidează numai glucoza este NG. Gonococul poate fi, de asemenea, diferențiat de celelalte specii din familia Neisseria prin tehnica anticorpilor fluorescenți.

3.6. Complicații

Extinderea infecției gonococice se face : 1. prin propagarea germenilor din aproape în aproape – col – uter – trompe – cavitate peritoneală, cu apariția pelviperitonitei sau a peritonitei generalizate ; 2. pe cale sanguină, cu împroșcarea microbilor la distanță (septicemie sau septicopioemie) și 3. prin intermediul actului sexual, la anus sau faringe.

Complicațiile gonoreei le-am împărțit în genitale și extragenitale ; separat voi descrie complicațiile determinate în timpul sarcinii la nou-născut.

Complicații genitale. Vechea și relativ frecventa *Bartholinită gonococică* a devenit astăzi rară (Dumitrescu și Mureșan, 1979), la fel ca și *inflamația*

Scanned with OKEN Scanner

glandelor Skene. Inflamarea acută a glandei Bartholin este unilaterală. La nivelul treimii posterioare a labiei se constată un hallo roşu şi o picătură de exsudat purulent. Ocluzia canalului determină abcesul glandei. Chisturile glandei Bartholin sînt excepţional cantonate de gonococ.

Numai 10% pînă la 17% din femeile cu gonoree vor dezvolta o *boală inflamatoare pelviană* (termenul se referă la o infecţie situată deasupra orificiului cervical intern, incluzînd endometrul, ovarele şi trompele) ; ovarul este rar interesat, salpinga foarte frecvent.

Récamier în 1830 este primul medic, care a făcut o incizie şi drenaj al unui abces pelvian iar în 1872 Pait a extirpat un abces tubo-ovarian pe cale abdominală. Wertheim în 1894 arată că acest organism este capabil de a invada trompa iar în 1921 Curtis izolează NG din endometru şi salpinge.

Între izolarea gonococului din endocol şi salpingita concomitentă, există o legătură strînsă, la 5% pînă la 83% (după diferiţi autori) din femeile cu gonococ prezent în vagin sau col, punîndu-se în evidenţă gonococ în exsudatul trompei.

Salpingita gonococică se întîlnea în perioada preantibiotică la 2% din bolnavele cu gonoree, pentru ca să crească în 1960 la 9% iar în prezent în jur de 15% ; unele studii (Wiesner 1980) sugerează că jumătate din femeile recent infectate prezintă semnele unei salpingite. Salpingita se instalează în cursul primei sau a celei de a doua menstruaţii, după infectare ; netratată duce la cronicizarea salpingitei şi la *sterilitate* ; după unele date, aceasta a atins, la populaţia neagră din multe ţări africane, cu mare incidenţă a infecţiilor gonococice, frecvenţa de 30% (dintre femeile cu inflamaţie pelviană gonococică). Unii autori (Gillesk şi Manif, 1982) propun izolarea NG din col la femeile cu salpingită ; atunci cînd acesta este pus în evidenţă se face tratament antigonococic, cu şanse mai mari de vindecare. Tratamentul precoce, înainte de apariţia maselor anexiale, restabileşte funcţia tubară normală şi fertilitatea, în aproape toate cazurile de salpingită. Dacă tratamentul se aplică după ce salpingele devin palpabile, femeile rămîn cu o disfuncţie tubară în 15–25% din cazuri (Homles, 1983).

Eschenbach (1975) constată că infecţia gonococică este răspunzătoare în aproximativ 50% din cazuri de boala inflamatoare pelviană ; într-o proporţie însemnată în această localizare gonococul este asociat cu anaerobi. Aceste observaţii sugerează utilitatea efectuării de culturi pentru NG din endocol la pacientele cu boală inflamatoare pelviană. Eschenbach (1980) constată N. gonorrhoeae în aspiratul peritoneal la 7 din 21 de paciente cu culturi pozitive de gonococ în cervix, şi numai la una din 31 de femei cu culturi negative din endocol. Manif şi colab. (1976) raportează izolarea diplococului NG din materialul obţinut prin culdocenteză la 11 din 17 paciente, cu infecţie a tractului genital superior ; în 5 probe gonococul a fost izolat singur.

N. gonorrhoeae este izolat din exsudatul peritoneal la mai mult de jumătate din femeile cu gonoree a tractului genital inferior. (Cunnighman şi colab., 1979). La o treime din paciente gonococul coexistă cu alt microorganism şi la aproape jumătate microorganismul izolat din exsudatul peritoneal este altul decît gonococul. Aceste fapte duc la sugestia că în timpul înmulţirii unui microb, în special anaerob, se creează un mediu ostil gonococului, oprindu-i creşterea. Curtis (1921) a fost primul autor care a sugerat

Scanned with OKEN Scanner

că dezvoltarea gonococului în trompă se autolimitează, cînd are loc o suprainfecție cu alți microbi. Chow și colab. (1977) comentînd slaba izolare a gonococului din tractul genital superior și chiar din abcesele tuboovariene, la pacientele cu boală inflamatoare pelviană, postulează că gonococul inițiază numai procesul acut, facilitînd infecția secundară cu microorganisme din flora vaginală normală. Majoritatea autorilor consideră că NG inițiază boala, rolul lui fiind de a pregăti calea pentru invazia bacteriană secundară din ecosistemul vaginal, suprainfecția anaerobă urmînd, de cele mai multe ori, infecției inițiale cu gonococi.

Fetițele nu fac anexite (Vesely, 1977).

Gonocociile extragenitale, ca o complicație a vulvo-vaginitei, erau frecvent întîlnite în perioada anterioară penicilinoterapiei, diminuînd apoi pînă aproape la dispariție, datorită antibioterapiei, încît erau considerate ca aparținînd trecutului. În ultimii ani aceste localizări au fost din nou semnalate frecvența lor fiind în creștere, în unele țări depășind-o pe cea dinainte de război. Bucur (1973) clasifică menifestările extragenitale ale infecției în gonococii cutanate (în care discută și septicemia gonococică), ale mucoaselor extragenitale și visceral-articulare.

Septicemia gonococică mai frecventă în timpul sarcinii este rar diagnosticată. După Barr și Danielson se întîlnește la 0,7% din bărbați și 4% din femeile infectate. După unii autori în prezent este cea mai frecventă formă etiologică a septicemiilor.

Unii autori (Svanborn și Tunevall, 1972) descriu „varietatea benignă" a septicemiei gonococice, cu stare generală relativ bună, care se manifestă prin triada : febră cu caracter recurent, artrite de intensitate medie și leziuni cutanate caracteristice ; ei descriu o asemenea formă la 15 femei și un bărbat.

Septicemia gonococică se manifestă prin leziuni cutanate polimorfe, febră intermitentă, artralgii și o stare generală alterată.

Gonocociile cutanate. Există două modalități de infectare a pielii de către gonococ : prin contact direct cu secreția infectată proprie sau străină și prin diseminarea hematogenă a germenului dintr-un focar uro-genital, prin embolii cutanate septice, în cadrul unei gonococii. Leziunile cutanate oarecum tipice, constau într-o erupție de tip eritem polimorf, eritemo-papulos, veziculo-flicteno-pustulos, uneori purpurice, localizate pe extremități, pe palme și plante, pe degete în jurul articulațiilor ; leziunile sînt în stadii evolutive diferite. *Artrita*, al doilea simptom important al acestui sindrom, se caracterizează prin tumefacție, cu eritem și edem periarticular, interesînd la început o articulație și după cîteva zile mai multe, cel mai adesea articulația genunchiului, piciorului și pumnului. Lichidul intraarticular este minim sau absent. Artrita are caracter migratoriu și răspunde prompt și fără sechele la penicilinoterapie. *Febra*, însoțită de cefalee și dureri musculare, este un simptom obligatoriu al acestui sindrom ; de cele mai multe ori ea este intermitentă putînd ajunge pînă la 40°C. Sindromul poate fi însoțit de conjunctivită, hepatosplenomegalie, nefrită, meningită.

Diseminarea infecției se face cu ocazia menstruației, a nașterii, după examene ginecologice brutale, intervenții operatorii sau chiuretaje uterine. Maladia se vindecă după 5–7 zile de tratament (mai rar pînă la 12 zile), ameliorarea observîndu-se după primele două zile, o dată cu încetarea apariției unor noi elemente.

Scanned with OKEN Scanner

Pe baza datelor anamnestice, epidemiologice și pe simptomele prezentate, suspiciunea de septicemie gonococică va fi confirmată prin hemoculturi (pozitive în aproximativ 16% din cazuri), prin culturi de la nivelul organelor genitale (pozitive pînă la 85%) și din materialul leziunilor cutanate sau a lichidului articular. Uneori diplococul se izolează numai din anus ; rareori el poate fi izolat numai de la partenerul sexual.

Ectima gonococică produsă prin inocularea directă a germenului pe tegument este rar întîlnită. Ea este precedată de leziuni cutanate de tipul foliculitelor pustuloase. Regiunea cea mai frecvent interesată este cea perigenitală.

Abcesele gonococice cutanate produse prin diseminare hematogenă, din focarul inițial uro-genital, sînt mai frecvente la extremități și au o localizare hipodermică ; sînt unice sau multiple. Germenul se pune în evidență, de cele mai multe ori, prin frotiuri colorate, făcute din puroiul abcesului.

Gonocociile mucoaselor extragenitale

Faringita gonococică este o manifestare a gonoreei care a devenit mai vizibilă în timpul ultimei decade ; ea poate fi întovărășită de *stomatită, glosită și amigdalită gonococică*. Tiumara (1976) consideră că, după 1970, a început decada gimnasticii sexuale, iar cînd se vorbește de obiceiuri sexuale, trebuie considerate și practicile genito-orale. Wallin (1975) atribuie, în unele cazuri, gonoreea faringiană, infecției gonococice diseminate.

Faringitele gonococice sînt mai frecvent întîlnite la femei (Weisnar, 1973) și sînt, de obicei, asimptomatice. Jorgensen și Jensen (1973), constată că din 542 de daneze cu gonoree, 55 (10%) aveau o infecție faringiană cu gonococ ; cinci dintre acestea au avut și tonsilită acută febrilă, dintre care una asociată cu artralgii migratorii. Ei au raportat, de asemenea, recidiva uretritei gonococice la un bărbat care practica numai coit oro-genital cu soția, care prezenta gonococi în amigdale. Ei cred că unele maladii mai greu de diagnosticat, ca artralgii sau septicemie cu simptome moderate, pot fi explicate printr-un focar gonococic în amigdale.

Rectita gonococică este, cel mai adesea, asimptomatică sau cu o simptomatologie discretă. Mai rar îmbracă aspectul rectitei purulente hemoragice sau produce fistule și abcese perianale sau ischiorectale. Proctitele sînt determinate mai frecvent prin autoinoculare din scurgerea vaginală, decît prin coit anal (Adler, 1983). La bărbați aproape toate cazurile de rectită gonococică se întîlnesc la homosexuali. Odegard (1977), prin culturi, izolează gonococul din rect la 53% din femeile cu gonoree, iar Adler (1983) la 6%. Uneori el se constată numai în rect ; pentru acest motiv la toate femeile contacte ale bărbaților cu gonoree, trebuie să se facă teste rectale, crescînd, în acest fel, șansele de a izola gonococul.

Durerea anorectală și scurgerea rectală mucopurulentă sau sanguinolentă, sugerează proctita sau proctocolita. Proctita este asociată, în mod obișnuit, cu tenesme și constipație, în timp ce proctocolita este mai frecvent asociată cu diaree. În ambele, anoscopia arată prezența unei friabilități și a unui exsudat, care trebuie recoltat pentru examene microbiologice. Sigmoidoscopia sau colonoscopia, indică limitarea bolii la rect în proctită sau extinderea leziunilor în colonul sigmoid în proctocolită.

În afară de gonococ, proctita poate fi dată, tot pe cale venerianã, de virusul herpetic simplex și C. trachomatis. La homosexuali bărbați, proc-

Scanned with OKEN Scanner

tocolitele și enterocolitele sînt, cel mai adesea, cauzate de Entamoeba histolitica, Campylobacter și Shigella, care sînt achiziționate prin contact oral-anal.

Conjunctivita gonococică se întîlnește, în special la nou-născuți (vezi capitolul complicații neonatale). Pentru adult este caracteristică atingerea unui singur ochi.

Gonococii visceral-articulare

Afectarea organelor interne se poate produce prin diseminarea infecției uro-genitale pe cale hematogenă sau limfatică. În unele regiuni ale lumii, 1–3% din adulții cu infecție gonococică fac *gonococemii* ; aproximativ 2/3 dintre aceștia sînt femei. Majoritatea femeilor și bărbaților cu gonococemie, nu au avut simptomele unei infecții uro-genitale, anorectale sau faringiene. Gonococemia se poate produce imediat după achiziția infecției sau mai tîrziu în timpul menstrei. Activitatea bactericidă a serului, mai ales cea opsonică, pare esențială pentru protecția împotriva bacteriemiei gonococice.

Instalarea gonococemiei este caracterizată prin febră, poliartralgii și leziuni ale pielii ca papule, pustule, leziuni hemoragice sau necrotice ; aproximativ 3 la 20 de asemenea leziuni apar, de obicei, distal, pe extremități ; prin imunofluorescență în 2/3 din ele pot fi puși în evidență gonococi.

Fără tratament durata gonococemiei este variabilă ; manifestările sistemice ale bacteriemiei se pot liniști spontan în curs de o săptămînă (este posibil ca multe cazuri să nu fie diagnosticate și riscul actual de gonococemie să depășească estimările obișnuite).

Rar la bolnavii cu gonocemie se constată mai puțin de 20 000 de leucocite pe mililitru de sînge, de obicei observîndu-se peste 80 000 de leucocite pe mililitru. Probabilitatea izolării gonococilor din sînge descrește după 48 de ore de la apariția gonococemiei, iar probabilitatea izolării diplococilor din fluidul sinovial crește, cu creșterea duratei îmbolnăvirii (Holmes, 1983).

Amintesc *cele mai obișnuite manifestări ale gonococemiei diseminate :*

Meningita gonococică este rară. Diagnosticul este sugerat de asocierea semnelor de meningită cu cele ale gonoreei și este confirmată de izolarea gonococului din lichidul cefalorahidian. De cele mai multe ori apare în cadrul septicemiei benigne, fiind însoțită de prinderea crticulațiilor sau de leziuni cutanate.

Miocardita gonococică este observată de Holmer și colab. (1975) la 1/4 dintre femeile cu septicemie gonococică benignă : *Endocardita gonococică* este rară ; diagnosticul este dificil, fiind uneori nevoie de peste 10 hemoculturi consecutive pentru izolarea gonococului. *Pericardita gonococică* este, uneori, fatală.

Perihepatita gonococică (sindromul Fritz Hugh-Curtis) este o complicație rară a gonoreei. Sindromul, care se întîlnește în special la femei, fiind descris doar un singur caz la bărbat, este datorat propagării infecției pe calea limfaticelor retroperitoneale.

Neoplasmul de col uterin ar putea fi corelat cu o cervicovaginită gonococică. Astedt și colab. (1978) constată la bolnave cu infecții gonococice vechi de peste 20 de ani, o frecvență semnificativ mai mare a carcinomului cervical, față de grupul martor.

Scanned with OKEN Scanner

Artrita gonococică poate fi izolată sau asociată dermatitei gonococice septice. Ea era întîlnită, înainte de perioada penicilinoterapiei, la 2,8% din cazurile cu gonoree, apoi frecvența ei a scăzut, pentru ca în 1954 să nu mai fie semnalată. Din anul 1960 numărul de cazuri este în creștere, apărînd numeroase comunicări, unele efectuate pe un mare număr de cazuri, ca, de exemplu, cea a lui Goobar și Clark (1964) pe 270 de bolnavi. Intervalul dintre apariția gonoreei și prinderea articulară este în medie de 7 zile. Ea îmbracă două forme clinice : una septică, cu febră, bacteriemie, cu prinderea mai multor articulații, avînd un aspect migrator și cu infecție clară uro-genitală și o formă aseptică cu interesarea monoarticulară (cel mai adesea articulația genunchiului, piciorului sau pumnului), cu evoluție subacută, cu izolarea germenului din lichidul sinovial și absența lui în tractul urogenital. Boala se întîlnește mai frecvent la femei, uneori în timpul sarcinii. Ea poate fi întîlnită la fete tinere cu vulvo-vaginită, ignorată și la nou-născuții mamelor cu vulvo-vaginită gonococică.

Gonoreea la femeia gravidă

Efectul infecției gonocccice *asupra sarcinii de prim trimestru* nu a fost bine studiat (Charles, 1980). În ultimii ani au fost diagnosticate, relativ frecvent, *salpingite gonococice postabortum*. După avort terapeutic Buchanan și colab. (1976) demonstrează un risc de trei ori mai mare al *endometritelor postabortum* la pacientele cu cervico-vaginită gonococică.

In timpul ultimului trimestru de sarcină infecția gonococică maternă este asociată cu creșterea incidenței *ruperii premature a membranelor, a prematurității, a infecției perinatale a fătului* și a febrei materne peripartum (Handsfield, 1973). Phadepalli (1976) raportează cazuri de *amniotită gonococică.*

Deoarece multe cervico-vaginite gonococice sînt asimptomatice, numeroase cercetări din ultimii ani, sugerează necesitatea efectuării de culturi de rutină la prima consultație prenatală și în ultima săptămînă de sarcină ; repetarea culturilor la sfîrșitul sarcinii este necesară, deoarece nu totdeauna infecția gonococică se vindecă după tratamentul din primul trimestru de sarcină și deoarece unele gravide se îmbolnăvesc în timpul sarcinii ; 18% din 178 de gravide (Edward și colab., 1979) au prezentat culturi pozitive după terapia inițială. Dacă leucoreea persistă sau reapare după tratament, trebuie repetate culturile.

Imediat după ruperea membranelor fetale, la gravidele tratate pentru gonoree în cursul sarcinii, se va căuta prezența diplococilor intracelulari în lichidul amniotic, în vederea instituirii, în caz de infecție gonococică, a unui tratament înainte de începerea travaliului, pentru evitarea infecției perinatale.

Complicații neonatale

Neisseria antrenează, de obicei, puține complicații materne și nu este prea periculoasă pentru copii, datorită tratamentului sistematic efectuat pentru prevenirea oftalmiei (Colan, 1984). În timpul nașterii gonococul poate infecta conjunctivele, faringele, tractul respirator sau canalul anal al nou-născutului. Riscul contaminării crește, cu prelungirea travaliului cu membrane rupte.

Oftalmia gonococică, oftalmogonoreea sau conjunctivita gonococică este leziunea cea mai frecvent întîlnită la nou-născuții mamelor cu cervico-vaginită gonococică, transmiterea bolii avînd loc în timpul expulziei

Scanned with OKEN Scanner

(Csonka, 1977). Primele semne apar la 2–4 zile de la naştere, dar pot apărea şi după 14 zile. Pierog (1975) raportează 11 cazuri de oftalmie gonococică neonatală, la care infecţia a apărut în jurul zilei a patra de viaţă. Se manifestă prin eritem, urmat rapid de apariţia unei conjunctivite purulente, chemozis, keratită, pînă la panoftalmie. Copiii cu conjunctivită acută fulminantă, pot fi suspectaţi de oftalmie gonococică (Charles, 1980). *Frecvenţa* cazurilor este apreciată de Marton de 1/5000 naşteri. *Profilaxia* cea mai eficientă se realizează prin instilarea pe conjunctivă a nitratului de argint 1%, în primele minute după naştere. În unele maternităţi nitratul de argint este folosit discontinuu, datorită conjunctivitelor chimice secundare şi, uneori, blocării canalelor lacrimale. Prevenirea ofalmiei gonococice cu picături de nitrat de argint 1%, duce rareori la apariţia oftalmiei neonatale, cu incluzii pe conjunctive cauzate de Chlamidia.

Artrita gonococică a fost constatată la nou-născuţii mamelor cu vulvo-vaginită gonococică, la aproximativ şapte zile după naştere (Csonka şi Caufalek, 1977).

Handsfield şi colab. (1973) consideră contaminarea oro-gastrică din lichidul amniotic, cea mai comună dintre colonizările gonococice neonatale. Ei raportează că în toate aspiratele orogastrice, de la 14 nou-născuţi ai mamelor cu vaginită gonococică, s-au constatat diplococi. Ei descriu *pneumonii* şi *meningite* la copii contaminaţi. La copiii mici datorită absenţei anticorpilor IgM, bactericizi pentru NG, riscul de bacteriemie este crescut (Holmes, 1983).

Efectuarea de culturi pentru gonococ din vagin şi endocol la prima vizită prenatală şi în ultima săptămînă a sarcinii previne, în mare măsură, îmbolnăvirea nou-născutului.

3.7. Tratament

Cu toate că majoritatea acestor infecţii apar neînsemnate, potenţialul de a da boli inflamatoare pelviene, sterilitate, infecţie diseminată, artrită etc., impune o terapie optimă, eficientă.

Metodele extrem de diversificate folosite în tratamentul infecţiei gonococice, par să se fi cristalizat în ultimul timp, într-o concepţie ştiinţifică, coerentă, avînd baze epidemiologice şi farmacologice, elaborată în 1978 de un grup de experţi O.M.S. întruniţi la Geneva şi de Centrul coordonator O.M.S. pentru maladiile cu transmitere sexuală, care funcţionează sub conducerea lui A. Siboulet, pe lîngă Institutul Fournier din Paris (Siboulet are o experienţă considerabilă în problemă, constînd din computerizarea fişelor a peste 50 000 de pacienţi trataţi).

Siboulet apreciază că pe plan individual tratamentul infecţiei gonococice dă rezultate remarcabile, cu condiţia să se aleagă antibioticul eficace în momentul dat şi ca acesta să fie administrat corect. Tot el consideră că *„nici o boală infecţioasă nu este atit de prost diagnosticată şi tratată"*. Această deficienţă tehnică-medicală, alături de factorii sociali şi de comportament sexual, explică imposibilitatea de a se controla pandemia gonococică.

Scanned with OKEN Scanner

O primă concluzie a experților arătați este că schemele de tratament în gonoree nu trebuie să fie imuabile și rigide. Ele trebuie adaptate factorilor epidemiologici dominanți la un moment dat, zonei geografice, modificărilor survenite în sensibilitatea agentului cauzal față de antibiotice, formei de boală prezentate (complicată sau nu), progreselor realizate în industria farmaceutică și particularităților anatomice, etiologice și de comportament ale fiecărui bolnav.

În raportul O.M.S. se arată că tratamentul antigonococic ideal trebuie să satisfacă anumite exigențe epidemiologice și farmacologice.

Exigențele epidemiologice actuale sînt :

– Prescris în doză unică, să aibă efect curativ rapid și constant, astfel încît să rupă cît mai repede lanțul contaminărilor ;

– să se instituie sinergic, la bolnav, sursei de infecție și la toți contacții. Administrarea tratamentului epidemiologic trebuie să se facă pe loc, fără să se aștepte rezultatul probelor de laborator, pentru surse și contacți, renunțîndu-se chiar la ele ;

– să nu mascheze un sifilis în incubație sau să constituie un veritabil tratament profilactic pentru această boală.

Aplicarea principiilor de bază arătate, permite alegerea celui mai eficace tratament epidemiologic – armă antiepidemică majoră în maladiile cu transmisie sexuală. Oricît ar fi de criticabil tratamentul epidemiologic, trebuie extins cel puțin la grupele critice, cu risc de contaminare ridicat, care reprezintă focarele esențiale din care se disemineaza boala (Antonescu, 1979).

În alegerea antibioticului trebuie să se țină seama de următoarele date farmacologice :

– Eficiența să se apropie de 100%. Pentru aceasta toate sursele de gonococ trebuie să fie foarte sensibile, în mod constant, față de antibioticul în cauză. Sensibilitatea se exprimă prin concentrația minimă inhibitoare, care trebuie să fie coborîtă și cu variații mici. Cum sensibilitatea germenilor variază în timp și de la o zonă geografică la alta, trebuie ca, în mod periodic, cel puțin în marile aglomerații urbane, cu o morbiditate mare, să se determine periodic concentrația minimă inhibitoare a gonococului față de antibioticele folosite curent și cele de rezervă ;

– antibioticul pentru care optăm trebuie să atingă rapid o concentrație serică optimală, care să fie ridicată, constantă și prelungită, pentru a acoperi cît mai multe cicluri evolutive ale diplococului (gonococul are un ciclu evolutiv de 30 de minute). Concentrația serică trebuie să fie de 5–10 ori mai mare decît concentrația minimă inhibitoare ;

– difuzibilitatea antibioticului să asigure o concentrație tisulară superioară sau cel puțin egală cu concentrația minimă inhibitoare ;

– fixarea proteică și degradarea metabolică hepatică, să fie cît mai reduse, asigurîndu-se, astfel, difuziunea antibioticului în concentrație ridicată ;

– eliminarea renală să fie lentă și într-o formă activă din punct de vedere bacteriologic ;

– antibioticul să fie bine tolerat ; să nu producă reacții adverse imediate sau tardive, ca urmare a efectelor sale toxice sau alergizante ;

– să nu aibă acțiune embriotoxică sau teratogenă ;

Scanned with OKEN Scanner

– să nu favorizeze dezvoltarea altor germeni (tratamentul să nu determine un număr de vaginite postgonococice) ;

– să poată fi repetat, fără teama efectelor toxice, cumulative, în caz de recidive, chiar repetate.

S-a stabilit că *nu este indicat să se administreze :*

– antibiotice în doze mici, etalate în timp, acest tip de tratament fiind contrar exigențelor epidemiologice în farmacologia actuală ;

– antibioticele cu acțiune majoră în infecții grave pulmonare, urinare și digestive ; rifampicina, gentamicina, kanamicina ;

– antibiotice care și-au pierdut din eficacitate : streptomicina, spiramicina ;

– antibiotice care produc accidente grave : procain penicilina (un caz mortal la 94 000 de injecții), cloramfenicolul (accidente toxice hematologice), kanamicina (toxic renal) etc.

În unele *infecții mixte,* tratamentul trebuie standardizat în mod rațional. În cazul infecției gonococice asociată cu trichomonază se tratează mai întîi infecția parazitară, printr-o doză unică de metronidazol sau tinidazol, urmată după 24 de ore de tratamentul antigonococic (vezi tratamentul trichomonazei urogenitale). În cazul în care infecția gonococică se asociază cu micoplasme sau chlamidii, se tratează prima printr-o doză unică de antibiotic antigonococic după care se aplică tratamentul infecției cu chlamidii sau micoplasme (vezi tratamentul micoplasmei și chlamidei).

În vulvo-vaginitele necomplicate, se recomandă tratamentul în doză unică, constînd dintr-o singură injecție de antibiotic sau dintr-o priză unică per os.

Introducerea *sulfamidelor* în 1937, a însemnat un progres apreciabil în terapia acestei infecții. Administrarea penicilinei în tratamentul gonoreei, a determinat abandonarea sulfamidelor, a căror eficacitate a scăzut de altfel în cursul anilor.

Penicilina a devenit drogul de elecție imediat după intrarea ei în uzul clinic și a rămas pînă în prezent medicamentul cel mai folosit. Ea acționează în momentul diviziunii germenului, blocînd reconstituirea membranei celulare a celor două celule fiice. Pentru obținerea vindecării, este necesară o anumită concentrație, o perioadă de timp care să cuprindă un număr suficient de diviziuni. La gonococ, timpul scurs între două diviziuni, de 30 de minute, permite tratamente de scurtă durată.

Ea își păstrează întreaga valoare, cu toate că sensibilitatea gonococilor față de penicilină este în scădere. Din 1943, data introducerii de către Mahoney a acestui antibiotic în terapia bolii, s-a produs o reducere treptată a sensibilității gonococului la acest antibiotic, fiind necesară o creștere continuă a dozelor.

Prin *Buletinul Ministerului Sănătății numărul 4 din 1979* s-a indicat următorul tratament : în infecțiile acute vulvo-vaginale schemele recomandate prevăd, ca tratament de elecție, *efitardul* în doză de 1 200 000 u.i/ 24 ore, timp de 7 zile, doza totală fiind de 8,4 milioane unități (în uretritele gonococice acute la bărbat se va administra conform indicațiilor M.S. 1 200 000 u.i. la 24 de ore, într-o singură injecție, timp de 5 zile consecutiv, doza totală fiind de 6 milioane unități). În Statele Unite din 1974 s-a introdus noțiunea *tratamentului minut.* Schema constă în administrarea a 1 g *probenecid* iar după 30 de minute 4 800 000 unități de *penicilină G pro-*

Scanned with OKEN Scanner

cainată (jumătate de doză în fiecare fesă). Se obține o concentrație mare de penicilină, care, datorită formei (penicilină procainată) și probenecidului (care întîrzie eliminarea), este menținută în organism timp suficient, pentru acoperirea numărului necesar de diviziuni ale diplococului ; se asigură o penicilinemie de 0,30 u/ml ser în prima oră și 0,15 u/ml/24 de ore, ambele superioare pragului terapeutic de 0,5 u/ml. Gravidelor se indică același tratament. Siboulet (1981) preferă 4 Mu penicilină semi-retard de tip Pénextilline (3 200 000 u penicilină G + 800 000 u benzatin penicilină) sau Biclinocilline (1 600 000 u penicilină sodică + 2 400 000 u benzatin – penicilină) asociate cu un gram probenecid. Antonescu și colab. (1979) raportează rezultate bune cu o penicilină semi-retard, Megacillin forte (3 600 000 u penicilină G + 400 000 u clemizol penicilină) asociată cu 1–2 g probenecid ; la 95 de bolnavi cu gonoree acută la care la un flacon de Megacillin (4 000 000) s-a asociat un gram de probenecid, procentul vindecărilor a fost de 97,8% iar la cei 96 cu 2 g probenocid de 98,5% ; penicilinemia a fost în primul caz de 132 u/ml la o oră și 0,5 u/ml la 24 de ore, iar în al doilea grup 168 u/ml și respectiv 0,8 u/ml.

Avantaje : determină o penicilinemie ridicată, un timp potrivit pentru distrugerea gonococilor ; constituie un veritabil tratament profilactic pentru un sifilis în incubație ; eficiența este excelentă, obținîndu-se vindecarea imediată în 97% din cazuri.

Inconveniente : se poate produce o alergie la penicilină sau probenecid ; la pacientele alergice la penicilină se indică spectinomicină (2 g intramuscular în doză unică) sau tetraciclină (2 g/zi, în doze fracționate, oral, 10 zile) iar la gravidele alergice spectinomicină (2 g intramuscular într-o singură administrare) sau eritromicină (1,6 g în timpul sau la sfîrșitul unei mese, apoi 2 g/zi, în doze fracționate, 4 zile) ; *determină vaginită și cervicită postgonococică* în 10% din cazuri ; *favorizează un puseu de micoplasmă* (din 2 210 bolnave tratate, la 10,22% după tratament, s-a pus în evidență micoplasme) ; tratamentul este ineficient în cazul îmbolnăvirilor cu gonococi producători de penicilinază ; cu penicilină G parenteral riscul anafilaxiei, la pacientele care neagă alergia la penicilină, este de 0,04% iar riscul reacției la procaină este probabil între 0,1 și 1%, cu doze obișnuit recomandate (Holmes, 1983) ; după administrarea procain penicilinei se descrie un caz de deces la 94 000 de injecții (Rudolph, 1975).

La pacientele infectate cu penicillinase producing N. gonorrhoeae (PPNG) sau care au contractat gonoreea într-o regiune în care predomină sușele de PPNG, se recomandă spectinomicina 2 g intramuscular într-o singură injecție. Tetraciclina poate fi adăugată pentru a trata o eventuală infecție chlamidiană coexistentă.

Mai recent *a apărut a treia generație de cefalosporine* care a fost probată, ca fiind foarte eficace în infecția cu PPNG. *Cefatoxina* poate fi utilizată într-o singură doză de 1 g intramuscular. *Cefriaxona* (care pare că nu a fost comercializată încă) este cea mai activă dintre cefalosporine ; o singură doză de 250 mg intramuscular vindecă aproape 100% bolnavii cu infecții gonococice necomplicate. *Cefoxitina* o cefamicină, este eficientă pentru infecția cu PPNG în doză de 2 g intramuscular, împreună cu 1 g probenecid pe gură.

Scanned with OKEN Scanner

Ampicilina, cea mai eficace dintre penicilinele semisintetice a fost folosită pe scară largă. Unii autori raportează rezultate bune după 2 g/zi timp de trei zile, intramuscular sau per os ; în acest caz nu mai este necesară administrarea probenecidului. Cu ampicilină 3,5 g, în doză unică, asociată cu un gram de probenecid, s-au obținut vindecări în 95–96% din cazurile tratate (Siboulet A. ; Antonescu St.) ; tratamentul minut evită manifestările alergice.

Avantaje : este bine tolerată ; se obțin rezultate favorabile imediate în 95–98% din cazuri.

Inconveniente : poate determina stări alergice ; (la aceste paciente se indică spectinomicină 2 g intramuscular, în doză unică) ; nu are acțiune asupra unui sifilis în incubație, de unde necesitatea practicării testelor serologice la 3 luni, cel puțin de 3 ori.

Spectinomicina : mulți medici consideră că spectinomicina, care a fost larg testată în diferite regiuni ale lunii, cu rezultate uniforme, foarte bune, în doză „minut", este în prezent antibioticul de preferat. Se administrează în doză unică de 4 grame, cîte 2 grame în fiecare fesă (la bărbat se administrează numai 2 g). Antonescu, Popescu și Olaru (1972) tratînd 78 de bărbați și 36 de femei, cu trobicin (dichlorhidrat de spectinomicină pentahidrată), 4 g la femeie și 2 g la bărbat, vindecă toate cazurile, cu excepția unei femei, a cărei infecție nu putuse fi vindecată nici cu alte antibiotice administrate anterior. Siboulet A. (1981) cu acest tratament vindecă 94% din bolnavii tratați. Concentrația serică urcă în prima oră la 100 mcg/ml și la 8 ore 15 mcg/ml ; se elimină rapid prin urină, într-o formă activă. Pacientele cu gonococi care produc penicilinază, ca și contacții lor sexuali, vor fi tratați cu spectinomicină. Pacienții la care gonoreea persistă după tratament cu penicilină G, amoxicilină sau tetraciclină, trebuie tratați cu 2 g spectinomicină intramuscular, deoarece s-a demonstrat că nu există o rezistență încrucișată cu spectomicina.

Avantaje : este foarte bine tolerată ; poate fi prescrisă la bolnavii alergici la penicilină și probenecid ; este eficace în infecțiile cu surse producătoare de betalactamază ; nu favorizează puseul de micoplasmă ; nu maschează un lues în incubație.

Inconveniente : nu constituie un tratament profilactic pentru un sifilis în incubație. În cercetările întreprinse în Spitalul Militar București în sifilisul experimental la iepure (Antonescu St., Popescu A.) s-a arătat că spectinomicina nu are acțiune antitreponemică capabilă să prevină sau să mascheze infecția sifilitică, de unde necesitatea de a se cerceta serologia bolnavilor tratați cu spectinomicină la 3 săptămîni și la 3 luni după tratament ; dă rareori o reacție alergică cutanată ; nu se cunoaște exact acțiunea asupra fătului ; Thornsbery (1977) raportează izolarea unei tulpini de NG rezistentă la spectinomicină, de la un pacient cu uretrită gonococică ; autorul crede că este rezultatul unei mutații cromozomiale ; s-au mai descris cazuri de rezistență în S.U.A., în unele țări din Asia și în Suedia.

Tiamfenicolul (derivat netoxic al cloramfenicolului) în tratamentul „minut" este din ce în ce mai mult întrebuințat. Se administrează 2,5 g (10 comprimate), într-o singură priză, după masa de seară. Se absoarbe rapid, atingînd după o oră concentrația de 10–15 mcg/ml. Se elimină prin urină, sub formă activă, 60–70% din doza administrată, în primele 24 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

Eficacitatea sa a fost de 97,6% pe un lot de 16 615 bărbați și 97,3% pe un lot de 3 385 femei (Siboulet, 1979).

Avantaje : este bine tolerat (nu are inconvenientele cloramfenicolului lipsindu-i grupul NO_2) ; nu maschează un sifilis în incubație ; nu favorizează dezvoltarea micoplasmei ; păstrează eficacitatea nemodificată din 1961.

Inconveniente : nu constituie un tratament profilactic pentru un lues în incubație ; determină la 2% dintre bolnave vaginite postgonococice.

Eritromicina se administrează în tratament „minut" 12 drajeuri a 200 mg la sfîrșitul mesei de seră sau o doză de 1,6 g în prima zi, urmată de prize de 400 mg la 6 ore, timp de 4 zile. În doza recomandată pentru infecția chlamidiană, poate fi adăugată la tratamentul antigonococic, dacă există o infecție chlamidiană concomitentă.

Avantaje : poate fi folosită la femeile însărcinate, fiind netoxică pentru făt.

Inconveniente : nu poate fi indicată în insuficiența hepatică ; unii autori raportează eșecuri frecvente.

Rifampicina se administrează într-o singură priză de 900 mg (6 capsule), înaintea mesei de dimineață ; eșecurile pot depăși 12% din cazurile tratate ; repetarea acestei doze îmbunătățește mult rezultatul. Martan (1979) cu 900 mg/zi, timp de 2–4 zile obține vindecări la 92% dintre femei și la 90,1% dintre bărbați. Colțoiu și colab. (1983) raportează vindecări în 94% din infecțiile gonococice acute, cu 1 200 mg/zi, în patru prize, timp de 4–5 zile. Bolnava trebuie avizată că determină colorarea urinii în roșu.

Avantaje : nu este spirocheticidă și nu maschează, deci, un sifilis contractat o dată cu gonoreea.

Dezavantaje : produce tulburări dispeptice pasagere ; se constată frecvent vaginite candidozice postterapeutice.

Tetraciclina : este indicată în cazurile de intoleranță la penicilină sau cînd aceasta nu a dat rezultate. Schemele obișnuite în țara noastră prevăd administrarea a 1,5 g pe zi (6 capsule), timp de 5 zile (7,5 g în total). În schemele recomandate în S.U.A. se folosesc doze mai mari. Tetraciclina nu este eficientă în doză unică. Rapoarte „anecdotice" sugerează eventualitatea izolării unor tulpini de NG rezistente la tetraciclină (Holmes, 1983). Relativ marea frecvență a coexistenței infecției cu chlamidii, la pacientele cu gonoree, a fost demonstrată la o mare parte din populație. Pentru acest motiv unii autori (Holmes, 1983) recomandă după tratamentul antigonococic, administrarea de tetraciclină, care va vindeca și infecția cu C. trachomatis concomitentă.

Avantaje : poate fi recomandată la bolnave alergice la penicilină.

Inconveniente : vindecă numai 60% din cei tratați ; nu se administrează la gravide.

Gentamicina în tratamentul „minut" 240 mg (3 flacoane) vindecă 85–92% dintre bolnave.

Avantaje : nu are efect asupra treponemiei ; nu maschează deci o infecție luetică concomitentă.

Dezavantaje : poate determina leziuni audio-vestibulare sau renale ; se administrează la bolnavi cu teste audiometrice satisfăcătoare, cu ureea și creatinina în limite normale.

Scanned with OKEN Scanner

Amoxicilina dă rezultate bune într-o singură doză de 3 g, asociată cu 1 g probenecid, pe cale bucală. Aceleași doze se administrează și gravidelor. În caz de alergie, la penicilină, nu se administrează amoxicilină ci spectinomicină.

Cloranfenicolul și *Kanamicina* deși au dat rezultate mulțumitoare cu ani în urmă, nu mai sînt utilizate. *Streptomicina* este contraindicată, deoarece în cursul anilor, treptat, s-a instalat față de ea o rezistență a gonococului.

Biseptolul (Septrin, Bactrin) în doză de 4 cpr. la 12 ore interval timp de 5–7 zile, dă rezultate bune ; s-au raportat rezultate bune și prin tratament mai scurt, cu 10 cpr. în timpul unei mese sau în două prize la 8 ore interval.

Centrul pentru Controlul Îmbolnăvirilor din S.U.A. recomandă (1979) următorul tratament (tabelul I).

Tabelul

Tratamentul recomandat în gonoree de Centrul pentru Controlul Îmbolnăvirilor din S.U.A.

Tipul de gonoree	Tratamentul de selecție	Alte alternative terapeutice	Măsuri speciale
Gonoreea necomplicată genito-recto-faringiană	*Procain penicilină G* în soluție apoasă 4,8 milioane unități i.m. precedată de 1 g probenecid	Oral : *Ampicilină* 3,5 g plus probenecid 1 g În caz de eșec *Spectinomicină* 2 g i.m. La pacientele alergice la penicilină și/sau la probenecid, *Tetraciclină* 1,5 g per os, urmată de 0,5 g de 4 ori pe zi, 4 zile (doza totală 9,5 g/sau *spectitomicină*	Repetarea culturilor la 6—14 zile după tratament
Sarcină	*Procain penicilină G* în soluție apoasă 4,8 milioane unități i.m. precedată cu puțin înainte de 1 g probenecid sau *Ampicilină* 3, 5 g, plus probenecid 1 g per os	La pacientele alergice la penicilină *Eritromicină* 1,5 g pe ros, urmată de 0,5 g, de 4 ori pe zi, 4 zile (doza totală 9,5 g) sau *Cefazolin* 2 g i.m. precedată de probenecid 1 g per os sau *Spectinomicină* 2 g i.m.	Repetarea cultullor la 6—14 zile după tratament și în timpul ultimelor trei luni ale sarcinii *Cefazolinul* poate prezenta alergie încrucișată cu penicilina *Spectinomicina* prezintă rise toxic pentru făt(?)
Boală inflamatoare acută pelviană	*Tetraciclină* 1,5 g per os, urmată de 0,5 g de patru ori pe zi pentru zece zile	*Procain penicilină G* apoasă 4,8 milioane unități i.m., precedată de probenecid 1 g per os, urmată de *ampicilină* 0,5 g per os, de 4 ori pe zi, pentru 10 zile	Repetarea culturilor la terminarea terapiei și șase luni mai tîrziu

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1 (continuare)

Tipul de gonoree	Tratamentul de selecție	Alte alternative terapeutice	Măsuri speciale
Boală inflamatoare acută pelviană (la paciente spitalizate	*Penicilină G* cristalină apoasă 20 milioane unit. i.v. zilnic pînă la ameliorarea procesului ; urmată de *ampicilină* 0,5 g de 4 ori pe zi, per os, pînă la completarea a 10 zile de terapie	*Tetraciclină* 0,5 g i.v. de 4 ori pe zi, pînă la ameliorare, urmată de 0,5 g de 4 ori pe zi, per os, pînă la completarea celor 10 zile de tratament	Se adaugă *gentamicină* sau *clindamicină cefoxitin* sau *cloramfenicol* pentru infecții mari, datorită naturii polimicrobiene a inflamațiilor severe acute pelviene
Infecția gonococică diseminată	*Penicilină cristalină* G apoasă 10 milioane unități i.v. zilnic pînă la ameliorare, urmată de *ampicilină* 0,5 g de 4 ori pe zi, per os, pînă la completarea a 7 zile de tratament	La pacientele alergice la penicilină *Tetraciclină* 1,5 g per os, urmată de 0,5 g de 4 ori pe zi, 7 zile	*Tetraciclina* datorită toxicității materne și fetale, nu va fi administrată în sarcină. Se va folosi *eritromicina* 0,5 g i.v. de 4 ori pe zi, pentru 3 zile. La gravidele alergice la penicilină

Centrul de Control al Îmbolnăvirilor din S.U.A. nu recomandă preparate orale de penicilină și nici penicilină cu absorbție lentă.

Lista medicamentelor antigonococice prezentată, deși incompletă, lasă impresia unei dificultăți de alegere, în fața unui caz concret. În practică, problema este simplificată în sensul că *marea majoritate a bolnavilor beneficiază de tratamentul cu penicilină.*

În infecțiile cronice, antibioterapiei i se adaugă *imunoterapia* cu *vaccin antigonococic* sau *polimicrobian* (Delbet). Cînd vulvo-vaginita gonococică este mai veche de 7–10 zile se vor administra și 3–4 injecții a 1/2 ml vaccin la 2–3 zile interval (Colțoiu și colab., 1983). Vaccinul antigonococic este administrat în scopul stimulării anticorpilor antigonococici, a IgA cu acțiune la nivelul mucoaselor uro-genitale.

În formele prelungite ca și în cele complicate, antibioterapiei i se asociază corticoterapia, 30–40 mg prednison, timp de 5–10 zile.

În *infecțiile gonococice complicate* tratamentul diferă în raport cu complicația respectivă, el prescriindu-se în colaborare cu dermatologi, urologi, internişti, oftalmologi, etc. ; în aceste cazuri tratamentul în doză unică nu poate fi adoptat.

În *bolile gonococice pelviene* tratamentul adaptat leziunii metroanexiale, trebuie să fie cît mai precoce. Trebuie suspectate de boală inflamatoare pelviană femeile cu disurie, cu scurgere vaginală, febră, dureri pelviene, acestea fiind primele simptome ale unei salpingite acute.

Primul episod de salpingită este aproape totdeauna de origine gonococică ; el a putut fi asimptomatic sau tratat impropriu. Un tratament minim pentru pacientele cu salpingită acută, recomandat de Centrul pentru Controlul Îmbolnăvirilor din S.U.A. (1979), constă din procain penicilină G 4,8 milioane unități i.m. în două injecții, făcute în același timp și 1 g probenecid, urmată de 2 g ampicilină pe zi, pe cale bucală, în doză fracționată.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1 (continuare)

Tipul de gonoree	Tratamentul de selecție	Alte alternative terapeutice	Măsuri speciale
Boală inflamatoare acută pelviană (la paciente spitalizate	*Penicilină G* cristalină apoasă 20 milioane unit. i.v. zilnic pînă la ameliorarea procesului ; urmată de *ampicilină* 0,5 g de 4 ori pe zi, per os, pînă la completarea a 10 zile de terapie	*Tetraciclină* 0,5 g i.v. de 4 ori pe zi, pînă la ameliorare, urmată de 0,5 g de 4 ori pe zi, per os, pînă la completarea celor 10 zile de tratament	Se adaugă *gentamicină* sau *clindamicină cefoxitin* sau *cloramfenicol* pentru infecții mari, datorită naturii polimicrobiene a inflamațiilor severe acute pelviene
Infecția gonococică diseminată	*Penicilină cristalină* G apoasă 10 milioane unități i.v. zilnic pînă la ameliorare, urmată de *ampicilină* 0,5 g de 4 ori pe zi, per os, pînă la completarea a 7 zile de tratament	La pacientele alergice la penicilină *Tetraciclină* 1,5 g per os, urmată de 0,5 g de 4 ori pe zi, 7 zile	*Tetraciclina* datorită toxicității materne și fetale, nu va fi administrată în sarcină. Se va folosi *eritromicina* 0,5 g i.v. de 4 ori pe zi, pentru 3 zile, la gravidele alergice la penicilină

Centrul de Control al Îmbolnăvirilor din S.U.A. nu recomandă preparate orale de penicilină și nici penicilină cu absorbție lentă.

Lista medicamentelor antigonococice prezentată, deși incompletă, lasă impresia unei dificultăți de alegere, în fața unui caz concret. În practică, problema este simplificată în sensul că *marea majoritate a bolnavilor beneficiază de tratamentul cu penicilină.*

În infecțiile cronice, antibioterapiei i se adaugă *imunoterapia* cu *vaccin antigonococic* sau *polimicrobian* (Delbet). Cînd vulvo-vaginita gonococică este mai veche de 7–10 zile se vor administra și 3–4 injecții a 1/2 ml vaccin la 2–3 zile interval (Colțoiu și colab., 1983). Vaccinul antigonococic este administrat în scopul stimulării anticorpilor antigonococici, a IgA cu acțiune la nivelul mucoaselor uro-genitale.

În formele prelungite ca și în cele complicate, antibioterapiei i se asociază corticoterapia, 30–40 mg prednison, timp de 5–10 zile.

În *infecțiile gonococice complicate* tratamentul diferă în raport cu complicația respectivă, el prescriindu-se în colaborare cu dermatologi, urologi, internişti, oftalmologi, etc. ; în aceste cazuri tratamentul în doză unică nu poate fi adoptat.

În *bolile gonococice pelviene* tratamentul adaptat leziunii metroanexiale, trebuie să fie cît mai precoce. Trebuie suspectate de boală inflamatoare pelviană femeile cu disurie, cu scurgere vaginală, febră, dureri pelviene, acestea fiind primele simptome ale unei salpingite acute.

Primul episod de salpingită este aproape totdeauna de origine gonococică ; el a putut fi asimptomatic sau tratat impropriu. Un tratament minim pentru pacientele cu salpingită acută, recomandat de Centrul pentru Controlul Îmbolnăvirilor din S.U.A. (1979), constă din procain penicilină G 4,8 milioane unități i.m. în două injecții, făcute în același timp și 1 g probenecid, urmată de 2 g ampicilină pe zi, pe cale bucală, în doză fracționată,

10 zile. În prezența unei mase anexiale sau abces pelvian se va administra o terapie triplă cu antibiotice : Clindamicină 600 mg i.v. de 4 ori pe zi, Gentamicină 60–80 mg i.v. de 3 ori pe zi și Penicilină 5 milioane i.v. de 4 ori pe zi. Lipsa ameliorării după această terapie sugerează existența altui diagnostic, decît infecția gonococică diseminată (Holmes, 1983).

În *localizarea faringo-amigdaliană și ano-rectală* se va administra penicilină 4 milioane de unități zilnic, 5 zile. În *artrita gonococică* perfuzii cu penicilină apoasă, 10 Mu pe zi, timp de 10 zile, urmate de o cură de ampicilină, 2–3 g/zi, 4 zile ; nu se injectează antibiotice în articulație. Imobilizarea ei la începutul tratamentului este utilă. *Conjunctivita gonococică* se tratează cu 4 Mu penicilină semiretard + 1 g probenecid, zilnic, timp de 10 zile, asociată cu instilații oculare (10 000 u/ml penicilină G apoasă). În *endocardita* sau *meningita gonococică*, împreună cu medicul internist sau infecționist, se indică penicilină 20–30 milioane unități pe zi, timp de 3–4 săptămini.

Complicațiile infecției gonococice se tratează numai în spital.

3.7.1. Măsurile igieno-dietetice

În timpul tratamentului bolnava nu bea vin, alcool, bere, condimente ; ceai și cafea în cantitate mică.

Se vor suprima mișcările violente (motocicletă, sport etc.).

După fiecare micțiune se vor spăla mîinile.

Lenjeria de corp va fi schimbată zilnic și se va fierbe ; la sfîrșitul tratamentului va fi schimbată și lenjeria de pat.

Bolnava va preveni partenerul, pentru a face tratament sincronizat. Contaminarea este din ce în ce mai frecventă, datorită ignoranței ; într-un grup de 450 de bolnavi investigați 45% au așteptat peste 20 de zile înainte de a consulta medicul iar 15% au refuzat prevenirea partenerului (Siboulet, 1978).

Să se facă examene serologice la 1, 3 și 6 luni după tratament (este o măsură de siguranță, deși penicilina distruge treponemele, inoculate concomitent cu gonococul).

Să nu aibă raport sexual decît după ce a efectuat două teste de control.

În cazul unui *eșec imediat* (prezența gonococului după 24 de ore de la administrarea unui tratament), se cercetează existența unui focar local sau a unei infecții mixte (trichomonază îndeosebi) și se repetă imediat doza inițială sau se schimbă antibioticul (preferîndu-se spectinomicina), tot în doză unică.

În cazul *eșecului tardiv* (prezența gonococului la 5–15 zile după terminarea tratamentului) ne gîndim la o reinfecție, datorită nerespectării măsurilor de igienă sau reluării raporturilor sexuale cu un partener netratat.

Pentru ca eșecurile să fie în număr cît mai mic, ținînd cont de aspectul medico-epidemiologic actual (perioadă de incubație imprecisă, frecvența formelor asimptomatice, lanț de contaminare numeros etc.) este *obligatorie tratarea contacților fără a aștepta rezultatul analizelor ; vor fi tratați și contacții care au efectuat examene de laborator și la care gonococul nu a fost pus în evidență.*

Scanned with OKEN Scanner

Eşecurile antibioterapiei în doză unică a gonoreei acute şi subacute necomplicată, se pot datora mai multor cauze (Antonescu St., 1979) :

– existenţa unui focar explică circa 20% din eşecuri (cantonarea diplococului în glandele Bartholin şi Skene) ;

– nerespectarea regulilor de igienă şi de dietă (10% din cazuri) ;

– etiologia mixtă (45% din cazuri) explică rar eşecul terapeutic în formele acute şi foarte frecvent în cele cronice. Candida albicans inhibă dezvoltarea gonococului *in vitro* în 60% din cazuri, falsificînd rezultatul culturilor de control. Gonococii persistă şi se multiplică în fagozomii trichomonasului chiar în timpul penicilinoterapiei ;

– într-un număr redus de cazuri rezistenţa relativă a gonococului faţă de anumite antibiotice şi mai recent apariţia de gonococi producători de betalactamază. Se recomandă ca atunci cînd tulpinile de NG betalactamino-pozitive depăşesc 10% din totalul tulpinilor dintr-o regiune, pentru toate cazurile de gonoree, penicilina să fie înlocuită cu alt antibiotic, precizat prin testarea sensibilităţii gonococilor din zona respectivă ;

– existenţa unui tip particular de gonococ, care deşi este foarte sensibil la penicilină (concentraţia minimă inhibitoare = 0,03 u/ml), produce forme asimptomatice, care devin o sursă de infecţie necontrolabilă ;

– datorită unor infecţii mixte cu NG şi bacterii producătoare de penicilină (E. coli, protus, stafilococ etc.).

Tratamentul în doză unică nu este indicat în localizările extragenitale sau în complicaţiile infecţiei gonococice.

3.8. Vaginita postgonococică

Vaginita postgonococică şi cervicita mucopurulentă, care apar la 1–3 săptămîni după tratamentul gonoreei cu penicilină şi cefalosporine, mult mai rar după alte antibiotice, se constată 10–30% din cazurile tratate.

Vaginita postgonococică este determinată de microorganisme prezente în vagin înainte de infecţia gonococică sau transmise concomitent cu N. gonorrhoeae (micoplasme, chlamidii, ciuperci, trichomonas vaginalis, stafilococ alb, anaerobi etc.). După tratarea şi vindecarea infecţiei gonococice, aceşti germeni persistă, acţionînd pe o mucoasă mai puţin rezistentă, lezată de gonococ. *Cervicita mucopurulentă postgonococică* însoţită sau nu de vaginită, care apare aproximativ 2–3 săptămîni după tratamentul gonoreei, pare a fi cauzată de C. trachomatis, care a fost achiziţionată în acelaşi timp, cu gonococul, dar nu a devenit aparentă clinic decît mai tîrziu, datorită perioadei de incubaţie mai lungi a infecţiei chlamidiene (Holmes, 1983).

Diagnosticul etiologic se pune pe baza aspectului clinic şi a examenelor de laborator : frotiuri native, colorate, culturi inclusiv pe medii selective pentru gonococ în vederea eliminării diagnosticului de gonoree şi pe culturi de ţesuturi pentru chlamidii.

Tratamentul se adaptează agenţilor etiologici incriminaţi. Datorită frecventei asocieri a genococului cu anaerobii, unii autori (Siboulet şi colab., 1981) recomandă concomitent cu terapia antigonococică, tratamentul cu metronidazol 1 g pe zi, timp de 7–10 zile. Dacă adăugăm şi faptul că 13%

Scanned with OKEN Scanner

dintre femeile cu gonoree au și T. vaginalis, acest tratament pare și mai util. Cervicita mucopurulentă chlamidiană se tratează, ca și uretrita postgonococică la bărbați, cu tetraciclină 0,5 g de 4 ori pe zi, 7 zile.

Testele de control ale vindecării

Aprecierea vindecării infecției gonococice este un fapt deosebit de important, impunîndu-se totdeauna un control riguros ; nici un tratament nu este eficace în toate cazurile.

Unei paciente tratate pentru gonoree, trebuie efectuate teste de control din secreția uretrală și din col, a treia zi după terminarea tratamentului, apoi încă de 2 ori la un interval de timp de 7–10 zile, de preferință o dată după menstruație. Dacă infecția a fost și anorectală se va recolta un frotiu din anus.

Este util să se efectueze și teste serologice pentru sifilis lunar, o perioadă de trei luni sau, după alți autori, la 1, 3 și 6 luni după tratament, pentru a surprinde un eventual lues, contractat concomitent cu infecția gonococică și mascat de tratamentul efectuat.

3.9. Profilaxia gonoreei

Cadrul legal privind conducerea și organizarea acțiunilor de prevenire și combatere a bolilor transmisibile sexual în R.S.R. este prezentat prin Legea nr. 30/1969 cu modificările ulterioare, privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății și Ordinul nr. 132/1979 al Ministerului Sănătății, pentru stabilirea măsurilor de prevenire și combatere a bolilor transmisibile sexual. În concepția acestora, prevenirea și combaterea bolilor transmisibile sexual, reprezintă o problemă de sănătate publică deosebit de importantă, la a cărei rezolvare participă toate unitățile și întreg personalul sanitar.

Măsurile de profilaxie și combatere a gonoreei, dat fiind calea comună de contaminare pentru toate bolile venerice, nu pot fi izolate de a celorlalte afecțiuni din această grupă ; unele metode de prevenire, însă, se adresează numai gonoreei. Se descriu metode de profilaxie și combatere individuale și colective.

3.9.1. Metode individuale

Pomezile profilactice, polivalente ca și pomezile cu antibiotice recomandate pentru prevenirea gonoreei în prezent nu mai sînt utilizate decît rar ; nimeni nu poartă tuburi sau cutii cu astfel de pomezi în buzunar, iar cei care sînt mai expuși contaminărilor, nu știu nimic despre ele. Aceasta diminuează riscul îmbolnăvirii de gonoree, dar pot masca o eventuală infecție sifilitică concomitentă, fapt pentru care ele trebuie interzise (Munteanu M. și colab., 1979).

Folosirea prezervativului (condomului) care, cu condiția să fie de bună calitate pentru a nu se rupe, constituie un mijloc bun de împiedicare a

Scanned with OKEN Scanner

transmiterii gonoreei, ferind de contaminare atît bărbatul cît și femeia. Excesiva folosire a condomului, pentru contracepție, poate explica procentul mic de gonoree, în unele țări (exemplu Japonia).

Urinarea imediată după contactul sexual în scopul de a „spăla" uretra de eventualii germeni cu care s-ar fi putut contamina și spălătura intravaginală cu cel puțin un litru de soluție de permanganat de potasiu 0,25‰, la care se adaugă spălarea imediată a vulvei cu apă și săpun, sînt mijloace bune de profilaxie antigonococică.

3.9.2. Profilaxie socială

Aceasta revine, în principal, rețelei de dermato-venerologie. Ca în toate bolile contagioase, trebuie aplicate toate *măsurile* prevăzute, în astfel de cazuri, de *Ministerul Sănătății* : depistarea, ancheta în focar, declararea, tratament pînă la vindecare (în anumite situații cu internare în spital), verificarea vindecării și supravegherea ulterioară a bolnavului.

Depistarea cazurilor de gonoree se face prin examene preventive (prenupțiale, la angajare, periodice etc.), în cadrul examenului ginecologic cercetîndu-se și uretra.

Este indicată *evitarea contactelor sexuale întîmplătoare*, care expun frecvent la infectare, mai ales pentru cei căsătoriți care ulterior „introduc" gonoreea în familie, cu tate neajunsurile de ordin medical, moral și social.

Încercările de vaccinare făcute în Canada nu au fost încurajatoare. La peste 50% din pacienți s-a demonstrat apariția de anticorpi antigonococici, dar 30% din cei vaccinați au contractat o gonoree în cursul aceluiași an, în timp ce în lotul martor, nevaccinat, îmbolnăvirile s-au ridicat numai la 24%.

Cea mai importantă acțiune de profilaxie a îmbolnăvirilor prin gonococ rămîne *informarea maselor*, mai ales a tinerilor, asupra nocivității bolilor venerice. Din concluziile consfătuirii „Probleme actuale privind infecția gonococică" din septembrie 1979 de la Galați, se reține necesitatea luării unor măsuri pe tot teritoriul țării ; prima măsură recomandată a fost „Informarea maselor asupra infecțiilor și complicațiilor, printr-un material de *educație sanitară* scurt, concis care să includă norme de evitare a îmbolnăvirilor, indicații ce se vor adresa în special tineretului".

Se admite astăzi că nu se poate spera la un progres durabil în domeniul sănătății, fără o populație cu un nivel ridicat de cunoștințe sanitare. Pentru reușita acțiunilor de educație sanitară este necesară o bună alegere a formelor mai adecvate, a formelor cu care să se obțină cele mai bune rezultate.

Testîndu-se 549 de militari dintr-o unitate militară (Ciucă și Dudoiu, 1967), s-a determinat eficiența diferitelor forme de educație sanitară, obișnuit folosite. Tematica prezentată a fost legată de prevenirea bolilor venerice în general și a blenoragiei în special. S-au experimentat următoarele forme de educație sanitară : conferințe, convorbiri în grup, prezentări de diafilme, prezentări de planșe sanitare și lozinci scrise.

După conferințele și prezentările de diafilme ținute în fața a 1–3 plutoane, participanții au fost invitați să precizeze aspectele rămase obscure, care li s-au clarificat. Convorbirile s-au ținut cu grupuri de 9–11 militari ;

Scanned with OKEN Scanner

în discuții am căutat să relatăm o atmosferă destinsă, invitînd participanții de a arăta problemele neclare. Planșele sanitare și lozincile scrise au fost afișate timp de 5 zile în fața dormitoarelor altor subunități ; prin fața lor militarii au trecut de cel puțin 6 ori pe zi.

În toate cazurile, interogarea s-a făcut după 7–8 zile de la acțiunea educativ-sanitară. S-a dat fiecărui militar cîte o fișă cu 9 întrebări bătute la mașină ; completarea lor s-a făcut în prezența noastră. S-au apreciat răspunsurile prin calificativele nesatisfăcător, satisfăcător și bine.

Rezultatele sînt redate în tabelul II.

Tabelul II

Eficiența unor mijloace de educație sanitară

Metoda de cercetare	Calificativul răspunsului		
	Bun	Satisfăcător	Nesatisfăcător
Conferințe	21 %	30 %	49 %
Convorbiri în grup	58 %	26 %	16 %
Prezentare de diafilme	78 %	15 %	7 %
Lozinci sanitare	6 %	15 %	79 %
Planșe sanitare	30 %	38 %	32 %

Cercetarea arată că eficiența cea mai mare a avut-o prezentarea de diafilme, urmată de convorbiri în grup. Afișarea de lozinci sanitare a fost o metodă care nu ne-a satisfăcut ; 4 din 5 militari cu toate că treceau de cel puțin 6 ori pe zi la un metru de lozinca scrisă, nu cunoșteau de loc conținutul ei.

Cercetarea scoate în evidență variabilitatea eficacității diferitelor forme de educație sanitară și orientează pe medic asupra formelor care trebuie preferate.

La militarii francezi staționați în Senegal (Le Mol, 1983), educația sanitară nu și-a atins scopul ; asigurîndu-se o vindecare rapidă, fără sechele, uretrita gonococică a fost considerată de militari ca o afecțiune ușoară. Examinîndu-se bolnavele care prezentau *„recidive clinice"* sau *gonorei penicilino-rezistente* s-au constatat **erori de diagnostic, greșeli de tratament, nerespectarea regulilor de igienă și comportament sau reinfecții.** Siboulet (1979) care are o experiență considerabilă în problemă, consideră că *„nici o boală infecțioasă nu este atît de prost diagnosticată și tratată"*.

3.10. Erori în diagnosticul și tratamentul gonoreei

• *Neluarea anamnezei* care poate fi de mare ajutor în sugerarea diagnosticului ; de exemplu : vulvo-vaginita a apărut după un contact sexual cu un necunoscut ; sau după un contact sexual a fost anunțată de partener că are o uretrită gonococică sau că uretrita gonococică a apărut la 3 zile după contact ; sau pacienta a făcut tratament pentru gonoree în urmă cu un timp cu un medicament nespecific sau cu unul indicat, însă în doză insuficientă, iar în prezent a apărut o uretrită la partenerul sexual, etc.

Scanned with OKEN Scanner

• *Nerecoltarea probelor din reperele indicate.* Este o excepție cînd la o femeie gonococul se pune în evidență în conținutul vaginal ; recoltarea probelor trebuie făcută din col și uretră ; în premenarhă și postmenopauză recoltarea se face din vagin.

• *Examinarea neatentă sau incompletă* a secreției din col, uretră și vagin.

• *Neefectuarea culturilor* : pe frotiu colorat se pune diagnosticul la jumătate din femeile infectate. Examenul prin frotiuri și cultură detectează infecția la 90% din cazuri. Acest procent poate fi îmbunătățit prin repetarea examenelor de laborator. Infecția cu forme L poate fi pusă în evidență numai prin culturi ; fără acestea infecția genitală va fi etichetată ca vulvo-vaginită nespecifică.

• *Vaginita postgonococică* poate fi considerată greșit ca un eșec al tratamentului ; după dispariția gonococului pe mucoasa iritată, foarte vascularizată se dezvoltă o floră polimorfă.

• *Dignostic fals pozitiv* se pune relativ rar la adultă, dar foarte frecvent la fetițe. Pe preparat colorat, toți germenii genului Neisseria, atit N. gonorrhoeae, cît și N. saprofitis (rar se raportează și vaginite cu N. meningitidis) au aspect identic ; ei se pot diferenția numai prin culturi. La fetițe numărul de erori „în plus" sînt numeroase, în literatură fiind citate cazuri de epidemii „fantomă" ; din aceste motive culturile sînt indispensabile pentru diagnosticul etiologic al leucoreelor determinate de diplococi Gram negativi la fetițe.

• *Antibioticul administrat în doză insuficientă* (automedicație sau tratament necorect indicat), nu atinge o concentrație serică optimă și nu are acțiune prelungită, pentru a acoperi mai multe cicluri evolutive ale germenului.

• *Administrarea de medicamente* care, în gonoree, *și-au pierdut din eficacitate* ca streptomicina și spiramicina.

• *Neefectuarea tratamentului femeii, cînd NG a fost pus în evidență numai la partener.* Datorită faptului că prin frotiu colorat sînt diagnosticate mai puțin de jumătate din bolnavele cu gonoree (după majoritatea autorilor), iar prin frotiuri colorate și culturi numai 90%, se va da prioritate principiului epidemiologic și vor fi tratate femeile, surse sau contacte ale bărbaților cu gonoree, chiar dacă examenele de laborator sînt negative.

• *Neefectuarea unui tratament rațional în infecțiile mixte.* În cazul *infecției gonococice asociată cu trichomonas* se tratează întîi infecția parazitară. Prin pinocitoză NG ajunge în fagozomii paraziților, unde se pot multiplica. Tratînd întîi gonoreea, antibioticul nu ajunge în interiorul trichomonasului, fapt ce face ca parazitul să constituie un rezervor de gonococi. Infecțiile mixte cu *gonococ și germeni producători de penicilinază* (E. coli, proteus, stafilococ, alcaligenes fecalis etc.) pot determina un eșec al tratamentului cu penicilină în doze obișnuite. În cazul în care *infecția gonococică* se asociază cu *micoplasme* sau *chlamidii* se tratează întîi gonoreea. Cînd în vaginul bolnavei cu *vulvo-vaginită gonococică* se constată și *fungi*, acestea se tratează concomitent.

• Nu sînt recomandate *preparatele orale de penicilină* ;

• *Nediferențierea tratamentului* în raport cu forma și localizarea bolii este o greșeală.

Scanned with OKEN Scanner

• *Netratarea partenerilor sexuali* concomitent.

• *Întreruperea tratamentului după ameliorarea simptomelor.*

• *Neevitarea antibioticelor care produc accidente grave :* procain penicilina (un caz mortal la 94 000 de injecții), cloramfenicolul (accidente toxice hematologice), kanamicina (toxic renal).

Cînd după tratament *culturile repetate rămîn pozitive*, trebuie considerată posibilitatea unei reinfecții.

• *Nerespectarea regulilor de igienă, dietă și comportament.*

• *Nespălarea mîinilor după fiecare micțiune poate determina* o conjunctivită sau o faringită gonococică.

• *Neschimbarea lenjeriei de corp* zilnic, poate determina infecții cutanate perineale sau o infecție anală.

• *Ingerarea alcoolului* în timpul tratamentului mărește procentul de recidive ; alcoolul din sînge, chiar în cantități mici inactivează o parte din antibiotic.

• *Neprezentarea la medic imediat* după apariția simptomelor ; din 450 de bolnavi investigați, 45% au consultat medicul după 20 de zile după apariția simptomelor.

• *Neprevenirea partenerului sexual* pentru efectuarea unui tratament sincronizat ; din 450 de bolnavi investigați 15% au refuzat prevenirea partenerului sexual.

• *Reinfecțiile.* Ele constituie cea mai frecventă cauză *„a falselor eșecuri"*. Noțiunea de eșec trebuie folosită cu mult discernămînt, întrucît poate să discrediteze o schemă de tratament aplicată sau un antibiotic eficace.

4. TRICHOMONAZA URO-GENITALĂ

De la prima descriere de către Alfred Français Donné în 1836, istoria parazitului Trichomonas vaginalis (TV) sau Trichomonas vaginalis Donné sau Trichomonas Donné, agentul patogen al trichomonazei uro-genitale, publicațiile efectuate nu au fost decît o sușită de paradoxuri și păreri contradictorii. În ultimii 25 de ani, grație numeroaselor lucrări asupra biologiei, morfologiei și imunologiei acestui parazit, asupra rolului patogen real, epidemiologiei și tratamentului eficace, și-a găsit locul, grupul științific O.M.S. reunit la Geneva în noiembrie 1981, introducînd trichomonaza în grupul bolilor transmisibile sexual.

La primul simpozion european de trichomonază de la Reims (1957), Netter susține și participanții la congres aprobă, înlocuirea termenului de infecție cu cel de infestare, cînd este vorba de parazitul TV. În acest capitol am folosit termenii de infestare și infecție după definițiile din Dicționarul Medical (Ed. Medicală, 1969) și Larousse Médical (1974). *Termenul de infestare* indică pătrunderea parazitului în colpoecosistem sau situația în care acesta este comensal, iar *termenul de infecție* l-am folosit în general atunci cînd după pătrunderea flagelatului în biotop, interacțiunea microorganismului cu colpoecosistemul evoluează, sub o formă clinică manifestă, sub formă de boală.

În acest prim simpozion asupra „Infestației cu trichomonas" s-a arătat în comunicări, că s-au folosit 3 termeni pentru definirea infestației : trichomonază, trichomoniază și trichomonoză ; s-a concluzionat că termenul cel mai corect este cel de *trichomonază*.

La simpozionul de la Reims se propune denumirea maladiei produsă de Trichomonas vaginalis *„trichomonază uro-genitală"* (Perju Al.). Ea este definită ca o entitate morbidă a tractului uro-genital. Acest punct de vedere a fost susținut prin următoarele probe : a) TV este un parazit specific ; b) patogen al tractului uro-genital ; c) la femeie și bărbat ; d) transmis pe cale venerianâ ; e) parazitoza nu dispare decît dacă tratăm toate focarele uro-genitale.

Scanned with OKEN Scanner

4.1. Etiologie

Parazitarea organelor genitale este un fenomen cunoscut în biologie. Cryphobia parazitează aparatul genital al melcilor și lipitorilor. Gregarina diplodina gonadipertha parazitează glandele genitale ale holoturiei Cucumarina Frondosa. În medicina veterinară se cunosc maladii parazitare produse de flagelate și transmise în timpul împerecherii ; Tripanosoma equiperdum produce durina sau sifilisul cailor iar Trichomonas genitalis bovis trichomonaza bovină.

Din genul trichomonas s-au individualizat 93 de specii care parazitează unele nevertebrate și toate clasele de vertebrate. Omul, în mod cert, este parazitat de trei specii, din care una trăiește în intestin (T. intestinalis) una în gură (T. tenax) și a treia în tractul uro-genital (T. vaginalis).

Trichomonas vaginalis este un parazit specific tractului uro-genital. Alte specii de trichomonas ca Trichomonas intestinalis (TI) și Trichomonas tenax (TT) nu pot produce inflamația aparatului genital, fapt demonstrat prin probe morfologice, biologice, experimentale și imunologice.

a. *Probe morfologice :* TV diferă de TI și TT prin dimensiuni, structură citoplasmatică și aparat locomotor.

b. *Probe biologice :* TV se înmulțește bine *in vitro* și *in vivo*, la pH 5–6,5 (Chappaz) în timp ce TI necesită un mediu alcalin. În mediile de cultură TV prezintă caractere specifice, care-l individualizează biologic de alte specii de trichomonas (Entegart, Simici). T.V. posedă ADN de tip adenină-timidină, care-l diferențiază de toate celelalte specii de flagelate, a căror ADN este de tip guanină-citozină.

c. *Probe experimentale :* culturile pure de TT și TI inoculate în vagin se înmulțesc și nu produc boala (Stabbler, Tec, Rakoff). Culturile de T. Donné inoculate în gură sau în intestin nu se dezvoltă (Westphal). Aceleași culturi inoculate în vagin și uretră au dat rezultate pozitive (Trussel, Wilson, Bauer).

d. *Probe imunologice :* testele de fixare a complementului și de aglutinare, au pus în evidență specificitatea parazitului TV (Allen, Sadowsky, Trussell, Magara).

e. *Probe statistice* : TV se găsește în proporție de 25–50% în aparatul uro-genital al femeii și bărbatului, TT 5–10% în gură, iar TI 0,5–2% în diareele parazitare.

Trichomonas vaginalis este un protozoar flagelat, cu extremitatea anterioară mai voluminoasă (fig. 4.1). Pe preparatele native mărimea flagelatului variază între 10–30 μ lungime și 2–18 μ lățime ; pe preparatele colorate parazitul retractat este mai mic. Este extrem de mobil, avansînd în toate direcțiile, cu ajutorul flagelilor și al membranei ondulante. Flagelii în număr de 5, dintre care 4 anteriori și unul recurent (membrana ondulantă), mai lungi decît corpul parazitului, sînt net vizibili pe preparatele native. Urmărindu-se comportarea paraziților în contact cu unele medicamente (Ciucă, Mihalache, 1972), s-a observat modul de mișcare al flagelilor cînd acestea erau foarte lente, cînd mișcarea unui flagel dura 10–15 secunde ; flagelii arcuiți se ridică pe suprafața parazitului pînă se îndreaptă, ajungînd perpendicular pe extremitatea anterioară a parazitului, apoi fără a

Scanned with OKEN Scanner

se îndoi, cad lipindu-se pe suprafaţa lui (fig. 4.2.). Complexul blefaroplastic sau kinetonucleul plasat la extremitatea anterioară a corpului este locul de inserţie al flagelilor anteriori. Axostilul reprezintă un element de menţinere a corpului parazitului, cu rol în mişcare şi cu un rol încă nesigur de fixare pe mucoasa vaginală. Nucleul situat în jumătatea anterioară a pa-

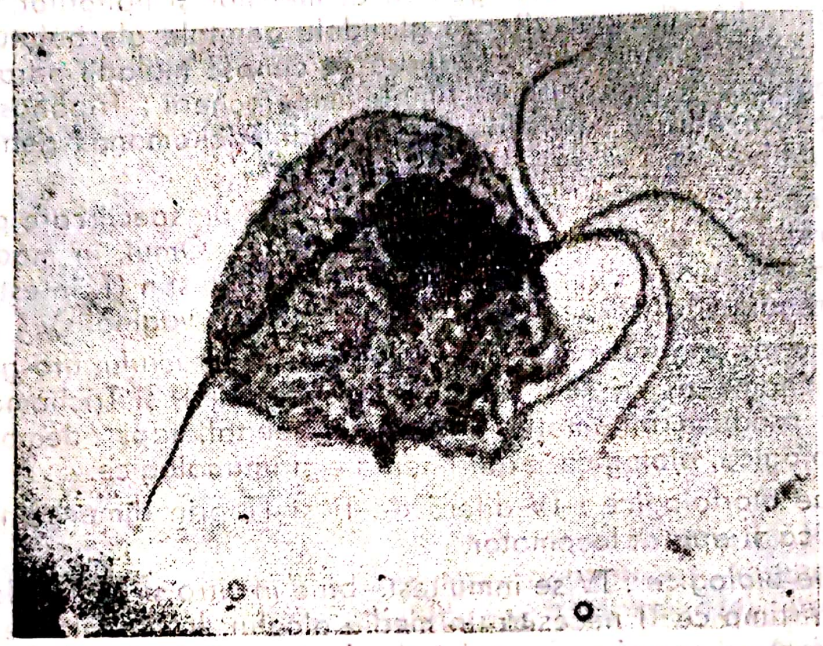


Fig. 4.1. — Trichomonas vaginalis pe preparat proaspăt.

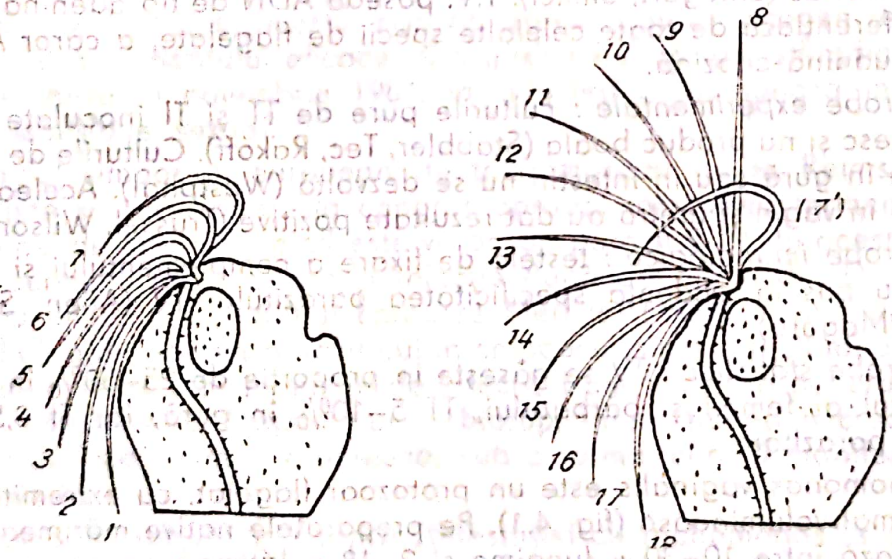


Fig. 4.2. — Modul de mişcare a flagelilor parazitului Trichomonas vaginalis.

razitului este de formă ovalară. Citoplasma prezintă o structură granulară, cu granule siderofile şi cu un număr mare de vacuole digestive în diferite stadii de digestie.

Un aspect particular (care va fi discutat), îl constituie formele rotunde de TV.

La *microscopul electronic* agentul patogen al celei mai răspîndite boli transmisibile, a făcut obiectul a numeroase cercetări, care, folosind tehnica

Scanned with OKEN Scanner

ultrasecțiunilor, a dat posibilitatea să se pună în evidență noi elemente citoplasmatice (aparat Golgi, reticul endoplasmatic, sistemul de vezicule), elemente nucleare și ale aparatului cinetic.

Periplastul care delimitează citoplasma parazitului este o dublă membrană cu o grosime de 85 milimicroni ; el acoperă întregul corp al parazitului, continuîndu-se fără întrerupere peste flageli și axostil.

Citoplasma constituită din plasma fundamentală, de aspect microgranular, este răspîndită în spațiile interreticulare. Microgranulele variază ca mărime între 17 și 70 milimicroni.

Nucleul, de obicei ovalar de 3–5 microni, prezintă carioplasma microgranulară relativ săracă, dispusă omogen ; formele tinere au nucleol. Membrana nucleară dublă, cu o grosime de circa 80 de milimicroni, este străbătută de pori nucleari a căror deschidere variază între 50 și 70 milimicroni.

Aparatul Golgi este situat în apropierea nucleului. Reticulul endoplasmatic, bine reprezentat, este format dintr-un sistem canalicular, reticulat. Sistemul vezicular al citoplasmei situat în apropierea nucleului, cuprinde vezicule clare de 100–500 milimicroni, conturate de o dublă membrană și vezicule pline de 200–800 milimicroni cu un conținut osmiofil, putînd prezenta unu-două capace intens osmiofile. Corpul parabazal este o formațiune de 2–6 microni, de forma unei pipe ; el coafează dorsal nucleul.

Flagelii care implantează fiecare separat, la extremitatea anterioară a parazitului, au o lungime de 14–24 microni și un diametru de 300 milimicroni. Fiecare flagel este alcătuit dintr-o axonemă, care conține 10 perechi de fibrile, dintre care 9 perechi de fibrile dispuse circular iar a 10-a pereche centrală. Fiecare fibrilă are un aspect tubular cu diametrul de 250–300 angströmi.

T. vaginalis se clasifică biochimic în cinci grupe enzimatice (zimodeme), în funcție de pattern-urile a patru enzime, care constituie markerii ce diferențiază sușele de trichomone. Caracteristicile antigenice diferențiază cinci serotipuri.

4.2. Patogenie

Parazitul Trichomonas vaginalis pătruns în vagin determină, în afară de modificări morfologice, fiziologice și biochimice ale gazdei, care pot fi atribuite agresiunii parazitare și reacției de apărare ale organismului și schimbări în compoziția biocenozei vaginale.

Imediat după pătrunderea trichomonasului în vagin există un moment critic pentru parazit, în care, dacă găsește condiții ecologice favorabile sau dacă are capacitatea de a rezista la mecanismele de apărare ale gazdei, se înmulțește ; dacă există condiții biocenotice și ecologice nefavorabile, care fac dificilă adaptarea și supraviețuirea parazitului, dezvoltarea lui va fi inhibată și va fi eliminat din ecosistem ; așa se întîmplă la 40% din femeile care au contact cu un partener infectat, riscul de transmitere fiind de 60%.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd în biocenoza vaginală ajung un număr relativ mic de paraziți sau cînd există condiții ecologice favorabile dezvoltării populațiilor vechi din biocenoză, paraziții pătrunși nu se pot adapta, nu pot face față concurenței cu alte specii, nu sînt integrați în biocenoză și dispar.

Dacă numărul paraziților trichomonas este mai mare, sau cînd condițiile abiotice nu duc la eliminarea în masă a flagelaților, paraziții pot exista sporadic, fără a schimba echilibrul în biocenoză.

În aceste condiții, paraziții nu își pot manifesta puterea patogenă. Se realizează o stare de parazitism latent, în care parazitul se găsește într-un echilibru biologic cu gazda, traducînd noțiunea clinică de *purtător sănătos* ; 10% din femeile infestate fac parte din această categorie. Dacă pH-ul vaginal se menține în jur de 4, bacilul Döderlein rămîne specia dominantă, iar Trichomonas vaginalis constituie o subasociație. Parazitul este un element neimportant în viața acestei biocenoze, dar el reprezintă o „rezervă biologică", în eventualitatea unei schimbări uneori foarte mici în ecosistem. În această eventualitate echilibrul biocenozei este instabil. El poate fi rupt, fie în favoarea parazitului care își recapătă capacitatea patogenă, fie în favoarea gazdei, care poate elimina parazitul ; de multe ori în aceste cazuri, la persoanele hiperfoliculinice, de exemplu, este eliminat din vagin, dar persistă în uretră.

Cînd invazia parazitară este mai mare, sau cînd, imediat după pătrunderea în vagin, protozoarii se înmulțesc, bacilii Döderlein, a căror frecvență este în relație inversă cu gradul infestației trichomonazice, scad ca număr, fiind toleraţi ca o subasociație, specia dominantă în biocenoză devenind paraziții. În scurt timp însă pH-ul ajunge în jur de 6,5, echilibrul de asociație se rupe și lactobacilul dispare ; apar subasociațiile de stafilococi și enterococi. În această fază are loc o înmulțire logaritmică a trichomonasului, în vagin constatîndu-se un număr mare de paraziți, o parazitocenoză ; acestei biocenoze îi corespunde clinic o *vaginită acută*.

Acțiunea parazitului asupra biotopului. Trichomonasul exercită asupra epiteliului malpighian vaginal și cervical acțiuni patologice, care variază de la un individ la altul ; peste 20% dintre femeile cu parazitoză nu prezintă nici o manifestare, în restul cazurilor trichomonasul declanșînd leziuni care se însoțesc de descuamarea celulelor atipice.

Două fapte permit înțelegerea fenomenelor care duc la imaginile histo- și citologice ale atingerii trichomonazice, hipervascularizația epiteliului și hiperactivitatea stratului bazal. Toate celelalte fenomene sînt secundare, însă contribuie la explicarea descuamării.

Hipervascularizația epiteliului poate fi considerată punctul de plecare pentru toate manifestările inflamatoare și distrofice. Ea se manifestă printr-o creștere în înălțime a capilarelor, asociată cu o importantă vasodilatație a papilelor vasculare, stază cu extravazarea sîngelui și mai ales o migrare a leucocitelor (care apar în straturile superioare ale epiteliului) determinată de secreția unei kinine parazitare ; crosa vasculară a papilelor adesea nu este separată de lumenul vaginal decît prin cîteva straturi de celule, constituind o papilită, cunoscută în colposcopie sub numele de „col de fragă".

Hiperactivitatea stratului bazal, determinată de hipervascularizația epiteliului malpighian, poate fi ușoară, interesînd 4 sau 5 straturi de celule, dar poate ocupa și jumătatea superioară a epiteliului. Aceasta, asociată

Scanned with OKEN Scanner

cu dilatația capilară, determină edemul epiteliului malpighian, mărind spațiile intracelulare și producînd o dilacerare a celulelor.

Se produce de asemenea, un *edem citoplasmatic*, creînd zone clare intracelulare, mai mult sau mai puțin întinse, uneori comprimînd nucleul.

Aceste trei noțiuni : *hipervascularizația epiteliului malpighian, hiperactivitatea straturilor bazale, edemul epiteliului malpighian* permit înțelegerea exfolierii celulelor de o morfologie particulară.

În parazitoză se produc modificări ale celulelor superficiale și intermediare, iar la femeile în menopauză și la cele cu ulcerații vaginale și a celulelor rotunde ale straturilor profunde. Modificările mai frecvent întîlnite sînt eozinofilia citoplasmei, halou perinuclear, mărirea suprafeței citoplasmei și a volumului nucleului, care apare adesea binucleat. Nu este vorba de discarioză, ci de modificări distrofice. Discarioza este o anomalie celulară care se definește prin prezența nucleilor hipercromatici, cu o rețea marcată de cromatină în bulgări, cu polinucleație, modificări asemănătoare celor din carcinom. În trichomonază nucleii sînt de asemenea voluminoși, dar fără hipercromazie ; haloul perinuclear poate da o falsă impresie de hipercromazie. Caracterele citoplasmatice și nucleare ale celulelor parabazale sînt mai importante decît acelea întîlnite în celulele superficiale și intermediare ; în trichomonază numărul lor este important, fiind de două ori mai numeroase decît în vaginitele nespecifice.

Citoliza se observă la 20% din femeile infestate.

Inflamația peretelui, adesea mai importantă decît se constată pe frotiul vaginal, este secundară asocierii germenilor banali al căror potențial patogenic este crescut de prezența trichomonasului, mai ales pentru că parazitoza produce ulcerații și exulcerații modificînd pH-ul. La cea mai mică atingere cele cîteva straturi care acoperă papilele se descuamează, lăsînd descoperite celulele straturilor mai profunde. Aceste celule cu un aspect distrofic, care se traduce prin eozinofilie și modificări nucleare, ajung în mediul vaginal.

Modificările celulare produse (alterări citoplasmatice, cu amofilie și falsă eozinofilie, halo perinuclear, vacuolizare, modificări nucleare cu picnoză, atipii de tip displazic) sînt, după unii autori (Hot, 1977 ; Tomasik, 1977 ; Bosten, 1978 ; Koss, 1979), semne indirecte ale trichomonazei. În practica zilnică aceste semne indirecte ale parazitozei nu sînt constante ; la multe paciente infestate frotiurile cervico-vaginale colorate prin metodele Babeș-Papanicolaou sau Harris Shorr indică puține modificări sau prezintă un aspect celular normal.

În scopul de a studia frecvența modificărilor celulare și de a căuta o eventuală relație de la cauză la efect între atipiile celulare și prezența parazitului, Phat și colab. (1984) au ales, dintr-un număr de 31 932 de frotiuri cervico-vaginale colorate Papanicolaou, 300, pe care era prezent Trichomonas vaginalis. Acestea au fost analizate de 5 citopatologi, care au constatat 3 *tipuri de frotiuri* : *Tip I* (79,3%), frotiuri în care celulele epiteliale comportă toate modificările citonucleare ; modificări citoplasmatice (amfofilie și/sau falsă eozinofilie și/sau halo perinuclear și/sau vacuolizare citoplasmatică) și modificări nucleare (picnoză nucleară și/sau mărirea de volum a nucleului și/sau atipii nucleare). Hematiile sînt frecvente. Celulele inflamatoare sînt abundente, cu polinucleare neutrofile amestecate cu elemente

Scanned with OKEN Scanner

mononucleate limfohistiocitare. *Frotiuri de tip II* (14,7%), în care modificările citonucleare sînt incomplete ; pe frotiuri se mai constată rare hematii și unele elemente inflamatoare. *Frotiuri de tip III* (66%), care nu au modificări citonucleare și nici elemente inflamatoare. Pacientele cu frotiuri de tip II și III nu au nici o simptomatologie ginecologică ; aceste frotiuri au fost prelevate în timpul vizitei medicale anuale. Autorii ajung la concluzia că *semnele citologice indirecte ale trichomonazei nu sînt constante*, acestea fiind incomplete sau inexistente la 20,7 dintre femeile infestate.

Important în practică este faptul că în cursul trichomonazei și două săptămîni după tratament, examenul cito-hormonal vaginal nu are valoare.

Se cunosc puține despre factorii patogeni care determină modificările amintite.

Acțiunea citopatogenică a TV se exercită ca :

a. *acțiune mecanică directă* : trichomonele aderă la suprafața celulelor epiteliale prin emiterea de pseudopode, care se insinuează între celule (aderența este intimă și favorizată de prezența con-canavalinei A), pe care le dizolvă individual sau în grup. Cercetări mai vechi susțin că axostilul este instrumentul specializat pentru lezarea celulelor gazdă ; alți autori au constatat fagocitarea hematiilor și leucocitelor din vagin sau pătrunderea paraziților în citoplasma celulelor epiteliale.

b. *acțiunea citotoxică — citolitică* : În culturi de țesuturi la care se adaugă paraziți se pun în evidență celule citotoxice. În interfața de aderență trichomonele eliberează substanțe citotoxice enzime hidro și proteolitice care pot fi produși ai metabolismului celular (acid lactic, fosfatază acidă, glucozidază, hialuronidază, nucleozid trifosfatază). TV induce leziuni de tip degenerativ (vascuolizare, reducerea glicogenului, picnoza nucleului, degranularea citoplasmei, liza corpului celular).

Aceste modificări depind, însă, și de reacția celulară a gazdei, constatîndu-se o mare mobilizare și distrugere a leucocitelor neutrofile, cu eliberarea de enzime lizozomale (Nielson, 1978). Factorii care țin de gazdă joacă un rol important și în determinarea severității simptomelor.

Menstruația și sarcina determină frecvent episoade acute de trichomonază.

Proprietățile patogene ale parazitului TV sînt valabile, sușe diferite avînd acțiuni variate asupra animalelor. S-a constatat o corelație între patogenitatea experimentală și severitatea simptomelor, constatate la bolnava a cărei sușă a fost izolată (Kulda, 1970).

TV prezintă sușe variate de virulență. *Patogenitatea depinde de timpul de generație* — cu cît acesta este mai lung, cu atît flagelatele sînt mai virulente, cresc în culturi lent, produc abcese mari la animalele de experiență, iar la femei fenomene acute de infecție trichomonazică. *Patogenitatea flagelatelor variază în raport invers proporțional cu mărirea trichomonelor, formele mici producînd fenomene inflamatorii acute. Intensitatea încorporării timidinei — H^3 în ADN-ul paraziților* la bolnave cu infecție acută este mai redusă, în comparație cu cea a sușelor cultivate în laborator.

Studii pe culturi de țesuturi sugerează necesitatea unui contract strîns între parazit și celulele vertebratelor pentru producerea manifestărilor citotoxice (Farris, 1973). Examenele fragmentelor de vagin uman infestat, la microscopul electronic, arată un contact intim între trichomonas și celulele epiteliale vaginale.

Scanned with OKEN Scanner

Determinînd *efectul citopatogen al extractului de parazit asupra celulelor renale de Maccacus Rhesus in vitro*, utilizînd metode de microscopie optică și electronică și citoenzimologice, Simionescu M. și Panaitescu D. (1978) constată leziuni net degenerative. Modificările și alterările provocate de parazit se traduc printr-o intensă vacuolizare intracitoplasmatică, picnoză nucleară, o creștere marcată a cantității de lipide, o scădere a glicogenului și efecte remarcabile manifestate, mai ales, în experimentele cronice.

4.3. Epidemiologie

Parazitul Trichomonas vaginalis a fost considerat multă vreme un parazit inofensiv, un saprofit obișnuit al vaginului. Kunstler (1884) este primul care afirmă că TV este responsabil de unele vaginite. Urmează în literatura medicală o controversă, care a durat zeci de ani și care s-a prelungit pînă în zilele noastre, cînd autorii devin unanim de acord că TV este agentul patogen al unei parazitoze a tractului uro-genital la femeie și bărbat.

Faptul că parazitul T. Donné (TD) este patogen al tractului uro-genital este demonstrat prin următoarele probe :

a. *Probe clinice :* TD produce o inflamație specifică a mucoasei uro-genitale, care cedează o dată cu dispariția parazitului. Reapariția flagelatului reproduce maladia.

b. *Probe histologice :* TD produce leziuni epiteliale ale mucoasei uro-genitale ; parazitul se constată în ariile necrotice și în peteșii (Adair, Kessel, Gafford). Flagelatul produce o exotoxină, care lezează fibroblaștii și celulele epiteliale în culturile de țesuturi (Hogue, Gavrilescu).

c. *Probe experimentale :* Culturile pure de TV inoculate în vagin sau în uretra bărbatului provoacă apariția simptomatologiei parazitare (Trussell, Hessetine, Walters, Bauer). Culturile de TV inoculate pe cale intraperitoneală la șoareci, probează virulența parazitului (Schmitzer).

d. *Probe terapeutice :* Tratamentul cu metronidazol, medicament cu o intensă acțiune paraziticidă, determină rapid dispariția parazitului din conținutul vaginal și, concomitent, dispariția semnelor clinice. Biopsia vaginală efectuată înainte și după tratamentul cu flagyl, arată dispariția totală a fenomenelor inflamatoare (Perju, Strîmbeanu).

e. *Probe imunologice :* Apariția anticorpilor specifici demonstrează, o dată în plus, agresivitatea parazitului.

Capek (1927) arată, pentru prima oară, că maladia se transmite prin contact sexual, iar King, Mascall și Price (1936), observă primii frecvența asociației trichomonazei cu gonoreea.

În 1955, la Academia de Medicină din Paris, Chappaz confirmă că trichomonaza este o maladie venerianâ. Numărul de bolnavi infestați, femei și bărbați, o plasează, după regresiunea gonocociei, în primul loc al maladiilor venerice.

La Congresul de la Reims (1957), se arată că modul obișnuit de contaminare este contactul sexual și că *trichomonaza umană trebuie considerată o boală venerică.*

Scanned with OKEN Scanner

La Congresul de la Montreal (1959), se ajunge la aceeași concluzie. Participanții la Congresul dermato-venerologic de la Leningrad (1959) și la Simpozionul de trichomonază din Cracovia (1961), privesc trichomonaza uro-genitală ca cea mai răspîndită maladie venerianã, întîlnită la bărbați la fel de frecvent ca la femei.

Allison, Bauer, Freed, Poneroy numesc trichomonaza uro-gentială a șaptea maladie venerianã. Contaminarea venerianã pare a fi probată în imensa majoritate a cazurilor. Este posibil ca, uneori, infestația să fie cauzată de alte surse, ca autentice cazuri de gonoree și lues, care nu se capătă pe cale venerianã.

Grupul științific O.M.S. reunit la Geneva în noiembrie 1981 introduce trichomonaza în grupul maladiilor transmise sexual.

Contaminarea extrasexuală socotită, în trecut, ca mijloc frecvent de răspîndire a trichomonazei, a pierdut continuu teren, contaminarea venerianã fiind socotită, în prezent, principala formă de răspîndire a bolii. Sînt, însă, și în prezent puțini autori (Holmes și Handsfield, 1983), care consideră că faptul constatării trichomonazei la femei în vîrstă, mai frecvent decît alte maladii transmisibile sexual, sugerează că transmiterea nesexuală a flagelului T. vaginalis poate fi importantă.

Mc Cullagh (1953) susține că modalitatea obișnuită de infestare (61%), are loc *prin scaunul W.C.-ului.* Depunîndu-se conținut vaginal pe scaunul W.C.-ului, s-a constatat, prin culturi, că parazitul rămîne în viață 45 de minute pe suprafața bachelitei și a lemnului lustruit. S-a mai observat, prin culturi, că 1/3 din picăturile de urină ale femeilor foarte infestate, răspîndite pe partea anterioară a capacului, conțin paraziți. Pe restul capacului, în afară de trichomonașii prezenți în picăturile de urină, autorul nu mai constată flagelați.

Personal am căutat parazitul pe scaunele W.C.-urilor publice din București (1965). Am șters cu un tampon de vată steril, îmbibat cu mediu de cultură lichid, scaunele a 30 de W.C.-uri. În nici una din eprubetele cu mediu de cultură, nu am constatat paraziți. Admițînd, totuși, că în foarte rare cazuri, parazitul se poate afla pe capac, este greu de presupus cum de la aceste urme se produce infestarea. În plus, majoritatea femeilor care au fost interogate, ne-au afirmat că nu se așează pe scaunele W.C.-urilor publice. Aceste argumente ne fac să credem că importanța epidemiologică a urinei, care se poate constata pe scaunele closetelor este neglijabilă.

Bycoesky și Gouchansky (1935) arată că în 62% din cazurile observate, au constatat o *relație între maladie și frecvența mare a băilor.* Ipoteza contaminării prin apa fluviilor, rîurilor și ștrandurilor a pierdut din teren, cînd s-a demonstrat că flagelații observați în apă sînt mai mici și prezintă caractere morfologice care îi diferențiază ușor de Trichomonas vaginalis.

Personal, adăugînd în mediile de cultură apă din ștrandurile Floreasca, Tineretului și Bragadiru (1965), nu am constatat în nici una din cele 12 însămînțări, paraziți. În apa acestor ștranduri, paraziții devin imobili în 25–38 de minute. O serie de cercetători (Lavier, Willes etc.) nu au constatat niciodată în ape stătătoare sau rîuri, paraziți. Aceste date duc la concluzia că contaminarea din apa ștrandurilor, din ape curgătoare sau stătătoare, nu este posibilă.

Contaminarea în timpul băii în cadă este puțin probabilă, dată fiind fragilitatea parazitului. Noi am constatat (Ciucă și Mihalache, 1959) că

Scanned with OKEN Scanner

apa de robinet imobilizează paraziții în 25–30 de minute. Dacă se adaugă la ea puțin săpun (apa din cadă, cel mai adesea, conține săpun), imobilizarea are loc în 20 de minute. De asemenea, uscarea căzii duce la dispariția imediată a trichomonașilor. *Teoretic*, acest mecanism de transmitere poate fi admis ca posibil, în cazuri excepționale, cînd baie se face în cadă concomitent de 2 persoane, dintre care una este infestată.

Posibilitatea infestării de la o femeie la alta prin lenjerie și obiecte de toaletă a fost susținută de Rodecourt, Stein, Cooper, Candiani etc. Parazitul Trichomonas Donné în afara organismului se găsește în condiții nefavorabile pentru viață, iar spălatul lenjeriei cu apă caldă face imposibilă supraviețuirea parazitului. Împreună cu dr. V. Mihalache (1960), cercetînd in vitro acțiunea apei încălzite asupra trichomonasului, cu ajutorul mediilor de cultură, am constatat că apa încălzită la 47–48°C omoară paraziții în 4–8′ ; după acest interval de timp, însămînțați pe mediul de cultură, paraziții nu se mai înmulțesc. La 52° paraziții mor într-un minut, iar peste 55° mor instantaneu. Datorită acestor fapte obiectele de toaletă nu sînt de reținut din punct de vedere epidemiologic, decît dacă sînt utilizate aproape simultan.

În unele cazuri, regretabile, este posibilă *contaminarea în timpul unei vizite ginecologice*. Rolul instrumentarului medical în transmiterea trichomonazei genitale, este luat în considerare de o serie de cercetători (Stambovic, Kranscic, Teoharov), care au arătat că pe mănușile și instrumentarul folosit la examinarea femeilor infestate, se poate constata prezența parazitului. Pe degetele personalului medical, după un examen ginecologic al unei femei infestate, parazitul rămîne în viață 3–8 minute, timpul fiind în raport cu rapiditatea uscării mîinilor.

Sintetizînd din literatură și din experiența personală (Perju, Ciucă, 1970) *datele care pledează în favoarea considerării trichomonazei uro-genitale ca* **maladie transmisibilă sexual** am găsit următoarele argumente :

1. *Transmiterea directă a parazitului*, fără gazdă intermediară, care are loc în trichomonaza uro-genitală, este un caracter comun bolilor venerice.

2. *Flagelatele celor doi parteneri prezintă aceeași sensibilitate la chimioterapice și antibiotice*. Studii recente au constatat că diferite tulpini de T. vaginalis prezintă o sensibilitate variată la medicamente. Paraziții recoltați de la ambii parteneri prezintă însă aceeași sensibilitate la chimioterapice, tricomicină și metronidazol.

3. *Reacțiile serologice sînt identice la ambii parteneri*. În trichomonaza uro-genitală s-au descris patru feluri de seroreacții. Din 34 de cupluri studiate (Teras, 1964), în 32 de cazuri s-a constatat același serotip la ambii parteneri. În două familii la care serotipul era diferit, soții lucrau în provincie și avuseseră în ultimul timp relații sexuale extraconjugale.

4. *Incidența este aceeași la ambele sexe*. Cercetările recente tind a demonstra acest lucru. Diagnosticul trichomonazei uro-genitale la bărbat este mai dificil și mai laborios decît la femeie, dar frecvența parazitului în spermoculturi, la bărbații femeilor infestate, se apropie de 100% (Rodecourt 100%, Coutis 100%, Remagnolo 100%, Hoffman 100 %, Perju 90%, Bertrand 88%). La bărbații ale căror soții sau partenere erau infestate și la care nu s-a constatat prezența flagelatului la examene repetate, reacția de fixare a complementului în serul sanguin a fost totdeauna pozitivă, fapt care demonstrează existența parazitozei.

Scanned with OKEN Scanner

5. *Trichomonaza este o boală a vîrstei sexuale*, frecvența maximă la ambele sexe fiind înregistrată între 25 și 35 de ani. Maladia este rară la copii și la adultele virgine, datorită faptului că principalul mod de transmitere este raportul sexual. La tinerele deflorate însă boala este mai des întîlnită. Din 99 de fete între 14 și 18 ani dintr-un cămin de delicvente, s-a constatat că 51 (51,5%) aveau trichomonază (Peter, 1964). La fetele nedeflorate infestate, consultate de noi, la care s-a insistat prin interogatoriu, s-au constatat totdeauna contacte sexuale incomplete. Peter semnalează că toate virginele cu *T. vaginalis* practică coit ante portas. Cel mai apropiat mediu care poate contamina fata pe cale nesexuală este familia, din care, în primul rînd, mama vine în contact strîns cu fiica. Cercetîndu-se 22 de mame ale fetelor infestate (Bedoya, 1967) s-a descoperit parazitul în vagin numai la cinci, dintre care patru nu prezentau leucoree. Deci, într-un singur caz exista posibilitatea de a se face contaminarea de la mamă.

6. *Maladia este comună ambilor parteneri.* Se consideră că infestarea există întotdeauna la ambii parteneri, iar recidivele se produc prin transmitere de la partenerul netratat. Kean consideră boala o infecție în *ping-pong* sau trichomonază conjugală. În toate cazurile de infestare cu *T. vaginalis* la bărbat, cînd partenera a putut fi examinată, aceasta a fost la rîndul său infestată. La bărbații ale căror soții erau infestate s-a găsit parazitul la 88–100% din cazuri.

7. *Infestarea se transmite în lanț*, prin contagiune de la individ la individ. Au fost semnalate cazuri de femei contaminate de același partener. În scopul de a se descoperi căile de răspîndire a bolii s-a făcut o dispensarizare experimentală a bolnavilor dintr-un raion al orașului Tallin (Teras, 1965). S-au cercetat toți contacții sexuali (bărbați și femei) infestați. Studiind lanțul epidemiologic s-a văzut că bărbații contacți sexuali ai bolnavelor cu trichomonază, chiar cînd examenele erau negative, puteau produce infestarea.

8. *Bolnavii cu aceeași sursă de infestare fac același tip de boală.* La toți cei contaminați de la același partener incubația este de aceeași durată, iar simptomele sînt asemănătoare ; aceste fapte sînt mai evidente la bărbat.

9. *La bărbat nu există nici o ipoteză a infestării extravenerice.* Dacă ne gîndim la posibilitatea excepțională a infestării extrasexuale la femeie, similară cu contaminarea indirectă din blenoragie și lues, la bărbat etiologia venerică este singura acceptată și verosimilă.

10. *Virginele și femeile sănătoase se îmbolnăvesc după primul raport sexual infestat.* Virginele după primul raport sexual cu un bolnav, uneori chiar *ante portas*, fac maladia (Peter, 1964). Unele femei care nu au avut viață sexuală de mulți ani, urmărite mult timp de noi în policlinică pentru diferite tulburări ginecologice, după primul contact se infestează.

11. *Prostituatele sînt frecvent infestate.* Un studiu statistic pe 3 354 de cazuri de trichomonaza (Nicoli și colab., 1978) raportează următoarele rezultate : celibatare, cu legături unice 22,78%, cu legături multiple 46,25%, măritate, fidele 1,31% iar dintre cele care declară că au legături extraconjugale 74,4%, prostituatele, care se contaminează mai greu grație igienei lor recunoscute, 46,1%, paraprostituatele 87,5% ; la multe din prostituate, datorită irigațiilor frecvente, parazitul este decelat numai în uretră. Cercetîndu-se 47 de bărbați cu uretrită trichomonazică (Bedoya, 1967) ale căror

Scanned with OKEN Scanner

soții erau infestate, s-a constatat că, exceptînd unul, toți au avut relații sexuale cu prostituate, cei mai mulți înainte de căsătorie, unii numai după căsătorie iar alții și înainte și după căsătorie. Dacă admitem că fiecare prostituată infectată contaminează mai mulți bărbați pe zi și că aceștia, la rîndul lor, pot contamina mai multe femei în lunile următoare, explicăm un mod obișnuit de răspîndire a trichomonazei.

12. *Numai tratamentul simultan asigură vindecarea cuplului.* Vindecarea trichomonazei uro-genitale se realizează făcînd să dispară simultan parazitul din aparatul uro-genital al ambilor parteneri. Toate tratamentele care nu țin seama de acest principiu rămîn fără rezultat. Insuccesele tratamentului, în majoritatea cazurilor, rezultă din contaminări succesive de origine extramaritală sau din netratarea simultană a ambilor parteneri.

Multiplele publicații apărute confirmă, fără excepție, înalta valoare terapeutică a metronidazolului. Din 659 bolnavi tratați (Perju, 1964), după terminarea tratamentului s-a decelat parazitul numai în trei cazuri (0,45%). În cursul următorilor 4 ani, din 659 de bolnavi, 146 (22,13%) s-au reinfestat. Analiza cazurilor de reinfestare a arătat că din 85 de bolnavi care au beneficiat în mod sigur de tratament și ai căror parteneri nu au făcut tratament (femei divorțate, celibatare, femei care au refuzat tratamentul soțului pentru a nu crea conflicte familiale, bărbații necăsătoriți etc.), 70 (82,35%) au fost reinfestați, în timp ce la un grup de 570 de cazuri în care ambii parteneri au urmat tratamentul s-au constatat numai 76 de reinfestări (13,33%).

13. *Femeile sau bărbații vindecați, fără acces la viața sexuală nu se reinfestează.* Din 60 de femei cu o spitalizare mai prelungită, tratate cu Flagyl, nici una nu s-a reinfestat (Hirsch, 1974). Din 59 de femei tratate trei zile, cu 750 mg de Flagyl pe zi, într-un sanatoriu de tuberculoză, s-au vindecat 98,2% fără nici o recidivă în timpul sanatorizării (Jamkees, 1976). Într-o închisoare s-au vindecat toate cele 102 bolnave tratate cu Flagyl și, timp de trei luni, cît au fost urmărite, nu s-a reinfestat nici una (Kean, 1969).

Argumentele existente permit introducerea trichomonazei în rîndul bolilor transmisibile, iar frecvența ei o face să fie considerată cea mai răspîndită boală transmisibilă sexual ; *toate celelalte considerații asupra transmiterii sînt iluzorii.*

4.3.1. Frecvența trichomonazei

Raportarea frecvenței trichomonazei uro-genitale variază în limite extrem de largi. Statisticile mai vechi și cele mai recente prezentate de diverși autori sînt incredibil de contradictorii, cu limite extreme între 3,4% Whittington (Anglia) ; 4% Goldberger (Polonia) și 73,4% Liston (S.U.A.) ; 88% Rodecourt (Franța).

Statisticile O.M.S. estimează că în lume sînt, anual, 80 000 000–100 000 000 de îmbolnăviri ; o femeie din 4 va avea în cursul vieții o vaginită cu trichomonas (Frydlender, 1978).

În vaginul *fetițelor nou-născute* parazitul este rar întîlnit de majoritatea autorilor. Peter, în Spitalul de Ginecologie Infantilă din Praga, il constată la 1% din nou-născute. Bramley (1976) căutînd parazitul în vagi-

Scanned with OKEN Scanner

nul nou-născutelor, a 32 de mame infestate, de 3 ori la fiecare, prin culturi și microscopie directă, în primele 21 de zile de viață, nu il găsește în nici un caz. Worwag din Polonia (1970) raportează că 55% dintre fetițe și 28,5% dintre băieții născuți din mame infestate, au parazitul în urină și nici un nou-născut din mame sănătoase nu a prezentat parazitul.

Modificările din ecosistem, ca urmare a eliminării hormonilor materni din organismul copilului, duc la dispariția receptivității vaginului la infestația trichomonazică, *la copiii sub un an* procentul fiind sub 0,1%, pentru ca *între 2 și 8 ani* să scadă la 0,08%. Alți autori (Komorowska și colab., 1961) afirmă că nu au constatat niciodată prezența parazitului *între 1 și 8 ani.* La 10 ani, o dată cu începutul activității ovarelor și a activității sexuale, procentul începe să crească, la 13 ani ajungînd la 2,1%, iar la 14 la 3%. În cabinetele de Ginecologie Infantilă din Policlinica M.Ap.N. și Siptalul Municipal din București, la fetițele pînă la 16 ani, prezentate la consultații, procentul a fost de 0,81% și 0,86%. La fetițele deflorate în timpul pubertății se pun în evidență paraziți în vagin la 8,8% (Trefry, 1965). Examinîndu-se 486 de fete dintr-o școală de delicvente, la 12,7% s-a depistat o trichomonază (Caloenescu, 1975). Parazitul este prezent la 50% din fetele cu gonoree (Degos, 1971).

La femeile din perioada activității sexuale, frecvența acestei boli este mai ridicată în prezent decît în toate maladiile transmisibile sexual. Dintre femeile care se prezintă la *consultații în serviciile de venerologie*, 20,2% prezintă trichomonază, în 23% din cazuri asimptomatică (Charles, 1980). Mă voi referi la studii similare efectuate în 13 țări, pe care le-am reținut și în care autorii raportează cifre vecine cu cele specificate mai sus : pe continentul american : Mexic 20–25%, Brazilia 25–30%, Argentina 25–30% ; pe continentul african : Nigeria 19–25%, Senegal 21% ; pe continentul asiatic : India 20–40%, Coreea de Sud 19%, Tailanda 20–40%, Japonia 15% ; în Europa : Franța 20–30%, Italia 35%, Anglia 20–30%, Danemarca 23–49% ; aceste cifre pun în evidență frecvența ridicată a trichomonazei pe tot globul.

Rein și Chapel (1975) estimează că *trichomonaza este cea mai frecventă boală trasmisibilă sexual* și calculează că, anual, în S.U.A. sînt 2,5 milioane de cazuri. Ei constată, prin culturi, o incidență de 3 la 15% din femeile fără nici un simptom. În 1973, în S.U.A. s-au vîndut din farmacii și spitale produse trichomonacide în valoare de 24 000 000 dolari. În Policlinica M.Ap.N., la cele peste 120 000 de paciente, prezentate în cabinetul de ginecologie într-un interval de 8 ani, s-a efectuat la 80,34% din femeile consultate, examenul extemporaneu al exsudatului vaginal. Prin acest examen, cu care medicii acestei policlinici sînt foarte familiarizați, au fost constatate infecții vaginale la 25,22% dintre femeile consultate, procentul variind nesemnificativ de la un medic la altul ; vaginitele cu trichomonas au fost puse în evidență la 10,76% (Perju, Ciocîrlie, Ciucă, 1976). Letucih (1985) raportează că în Omsk, dintre femeile prezentate în cabinetul de ginecologie, 20–40% au colpite trichomonazice, iar dintre cele consultate în cabinetele de venerologie, 50–60%. Winston (1974) constată flagelatul la 7,6% din femeile internate în serviciul de chirurgie și medicină internă.

Incidența este mai mare la *femeile necăsătorite* (Degos, 1971) exceptînd muncitoarele din China, la care s-a constatat o frecvență de 5 ori mai mică la cele necăsătorite, față de cele căsătorite (Wang T'ung Kuan, 1962).

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența este mai mică în *societatea înaltă* și *printre soțiile fermierilor*. Investigînd 206 femei din *mediul rural* prin examenul preparatului proaspăt, Ciucă și Cruceanu (1960) constată parazitul la 5,2% din femeile consultate ; particularitățile meseriei soțului joacă rolul cel mai important în infestația trichomonazică ; la 4/5 dintre soțiile achizitorilor și gestionarilor care merg frecvent la București și Giurgiu, deseori pentru mai multe zile, s-a pus în evidență parazitul ,și numai la una din 12 femei al căror soți merg rar la oraș.

Frecvența trichomonazei este în funcție și de regiunea investigată ; la Timișoara și Craiova se constată 15,5% din femeile prezentate la consultații (Călinoiu și colab., 1981 ; Marx și colab., 1984). La Arad, Atanasiu și colab. (1984) constată parazitul la 5,1% *dintre gravide*, iar la Craiova Rică și colab. (1984) la 20%.

Pe același teritoriu frecvența parazitozei variază în timp. La Timișoara, de exemplu, în 1969 Lambescu și colab. raportează o frecvență de 72%, iar după 15 ani, Călinoiu și colab. de 15,5%.

La *nefumătoare* frecvența este mai mică decît la fumătoare (Greenhill 1967).

Există o asociere inversă cu *frecventarea bisericii* (Greenhill, 1966). Frecvența nu diferă la diferite secte religioase (Greenhill, 1967).

La femeile care iau *anticoncepționale* infestația este de 45%, iar la cele care nu practică contraconcepția la 37% (Jeansen, 1972).

Un studiu pe 1968 de cazuri de trichomonază întîlnite în 10 ani (Greenhill, 1967) constată o frecvență maximă în martie-iunie și octombrie-noiembrie, variația sezonieră fiind legată de frecvența mariajelor.

Frecvența diferă în funcție de *starea socială*. Nicoli (1979) constată parazitul la 27,9% dintre celibatare, la 14,7% dintre căsătorite, la 33% dintre divorțate, 25% dintre văduve și 46% dintre prostituate. Degos (1971) raportează la prostituate o frecvență de 100% ; la 68% constată parazitul în vagin și uretră, la 24% numai în vagin și la 8% numai în uretră. În Guineea Franceză, unde exista o libertate sexuală particulară, 68% dintre femei sînt infestate, iar la Eschimoși, cu o viață sexuală activă, dusă în promiscuitate, 49,4%.

La *gravide* frecvența este asemănătoare cu cea constatată la negravide. Rică și colab. (1984) constată parazitoză la 20% din femeile însărcinate, iar Atanasiu și colab. (1984) la 5,1% din 174 de gravide investigate. Hurley (1974) raportează o incidență de 6%, la 1 031 paciente însărcinate. Bramley (1976) investigînd 868 femei în ultimele patru luni de sarcină constată prezența flagelatului la 32 (3,7%).

În timpul *nașterii* diagnosticul fiind mai greu de pus, frecvența scade aparent, la fel ca în primele zile de lăuzie ; în a 7-a — a 9-a zi a lăuziei se constată un număr mare de paraziți.

La femeile în postmenopauză parazitoza este din ce în ce mai rar întîlnită.

Trichomonaza este frecvent însoțită de alte boli transmise sexual : Marx și colab. (1984) într-un studiu pe 7 817 femei constată la 5,38% infecții mixte cu TV și C. albicans. Hurley (1974) constată *fungi* la 13,3% din gravidele infestate cu TV. Kinghorn (1978) constată trichomonaza la 12% din 200 de paciente cu vegetații veneriene, iar Bothenberg (1976) la 13% din femeile cu *gonoree*. Bădănoiu (1982), determinînd incidența trichomonazei la pa-

Scanned with OKEN Scanner

cientele cu alte boli transmisibile pe cale sexuală, constată trichomonaza la 45% dintre femeile cu *gonoree*, la 75% din cele cu *vegetații veneriene*, la 33% din cele cu scabie și la 8% dintre femeile cu *lues*. Același autor (1985) arată că din 1 220 cazuri de boli transmisibile sexual, spitalizate între anii 1977 și 1984 în Clinica Dermatologică din Craiova, 77% aveau în același timp două sau trei asemenea infecții.

La partenerii femeilor infestate se constată prezența parazitului la 24–85% ; *practic se consideră infestați toți partenerii femeilor cu trichomonază.* Perju și Strîmbeanu (1966) investigînd partenerii femeilor infestate, constată parazitul la 37,4%, examinînd secreția uretrală obținută prin exprimarea sau raclajul fosetei naviculare cu o chiuretă șalozion, la 65,1% din sedimentul primului jet urinar sau în sedimentul rezultat prin centrifugarea conținutului uretro-prostatic, obținut după instalarea a 5–7 ml sol. Ringer glucozată 1% și masaj prostatic și la 81,7% în lichidul seminal obținut prin contact întrerupt sau masturbare. Toate eșantioanele recoltate au fost examinate prin trei metode : pe preparat nativ-direct sau colorat vital, pe preparat fixat colorat Gram sau Giemsa și prin culturi.

Sîntem surprinși cînd consultăm enorma literatură consacrată leucoreilor, de frecvența foarte diversă a trichomonazei, procentele variind la femeia adultă, după cum am arătat, între 3,4 și 88%. Procentajele țin, în parte, de grupul social pe care s-a făcut investigația, de vîrsta bolnavelor, de metodele utilizate în diagnosticarea parazitozei ; *după părerea personală, ponderea cea mai mare care determină raportarea unor variații atît de mari, ține de conștinciozitatea și obișnuința autorului de a diagnostica parazitoza, de experiența sau de lipsa de experiență a examinatorului.*

Ca în toate maladiile transmisibile pe cale sexuală, *frecvența crescută a trichomonazei este determinată de următoarele cauze :*

1. *Creșterea demografică* mărește numărul an de an ;

2. *Extraordinara mișcare a maselor*, ca turiști sau în cadrul serviciului ; la aceștia există tendința unor noi aventuri sexuale. Examinîndu-se 3 200 turiști străini, Siboulet și colab. (1978) au constatat că 150 erau purtători de TV și la 444 au diagnosticat o uretrită acută sau subacută, de etiologie mixtă, cu TV și gonococ. Din 212 oameni de afaceri sau tehnicieni francezi, examinați în cabinetele de maladii transmisibile sexual, 54 contractaseră uretrita trichomonazică în afara frontierelor. Siboulet descrie o *linie de contaminare* constatată la studenții în medicină ; debutul lanțului l-a constituit o tînără englezoaică în vîrstă de 22 de ani, venită să-și petreacă vacanța în Franța ; au fost tratați 35 de studenți, 28 pentru gonoree, 8 pentru trichomonază și 4 pentru candidoză.

3. *Vîrsta bolnavelor de trichomonază scade în fiecare an* ; în grupa de 13–19 ani, la Marsilia s-a raportat 6% îmbolnăviri în 1968, 12% în 1974 și 15% în 1975. Bruckner menționează că în RDG, la 15 ani, 50% dintre fetele interogate și 30% dintre băieți aveau deja experiența raporturilor sexuale ; 60% dintre fete au dorit raportul sexual, 26% s-au găsit surprinse iar 18% nu au avut justificări.

4. Ignoranța, *lipsa de educație sanitară*, contribuie la mărirea numărului de îmbolnăviri.

5. *Dezvoltarea socio-economică rapidă*, cu creșterea numărului de studenți, mobilitatea crescută a populației, cu creșterea deplasărilor turistice

Scanned with OKEN Scanner

și profesionale, cu urbanizare și industrializare crescută, cu populații flotante în orașe, independență mare a femeilor tinere, cu deplasări ale muncitorilor din care mulți sînt separați de soții (Antal G. citat de Vulcan, 1985).

4.4. Manifestări clinice

Perioada de incubație la femeie rămîne aproape totdeauna dificil de precizat. Este posibil ca parazitul nedescoperit să se poată menține în vagin mulți ani și, după unele modificări în ecosistem, să reapară infecția, rămasă latentă o perioadă lungă.

Simptomatologia vulvo-vaginitei trichomonazice este foarte variată, de la forme asimptomatice pînă la cele acute. *Bazați numai pe simptome nu este posibil să se bănuiască diagnosticul*, ca în infecția cu Candida, de exemplu, unde aspectul secreției și pruritul sînt caracteristice sau în infecția cu Gardnerella vaginale și anaerobi, în care mirosul sugerează diagnosticul.

Un studiu efectuat pe 19 011 cazuri de trichomonază Siboulet, (1981) constată că 23% sînt asimptomatice. La jumătate dintre acestea parazitul dispare fără tratament, dacă contactul infectant nu se repetă, iar restul rămîn purtătoare de paraziți ; la femeile în menopauză, care nu au avut contact de mulți ani, de regulă nu se constată parazitul. Rar el poate supraviețui într-un vagin atrofic, sărac în glicogen, fără să producă simptome ; dacă aceste femei sînt tratate cu estrogeni sau dacă are loc o intervenție chirurgicală pe vagin, simptomele deseori reapar.

Winston (1974) constată vaginite numai cînd trichomonele sînt mai mici de 16 μ, în timp ce femeile cu paraziți mai mari nu au simptome fiind purtătoare sănătoase. În culturi paraziții însămînțați de la ambele categorii au aceleași dimensiuni, fapt care arată că sînt aceeași specie. Autorul concluzionează că volumul mic indică o diviziune rapidă, în mediu favorabil, fapt ce explică simptomele, în timp ce mediul nefavorabil determină o replicare slabă, dimensiuni mari ale microorganismelor și lipsa simptomelor.

În formele asimptomatice, care sînt din ce în ce mai frecvent întîlnite, nu se constată semne de iritație vulvo-vaginală, nici uretrală, dar partenerii lor au uretrită cu TV.

În *general, trichomonasul produce o vulvo-vaginită subacută*, dar se pot constata și forme acute, cu edem și usturimi, leucoree importantă, dispareunie, metroragie, colpită în piele de leopard.

Semnele clinice sînt mai estompate la *prostituate*, fapt explicabil prin autotratamente și igienă locală. *În mediul rural*, însă, la majoritatea femeilor infectate simptomele sînt mai marcate (Ciucă și Cruceanu, 1960). Leucoreea este mai abundentă decît se constată în mod obișnuit la cele din mediul urban. Dintre bolnave numai 25% sînt preocupate de abundența leucoreei, care pătează, continuu, lenjeria ; la 3/4, cu toate că leucoreea este însoțită, uneori, de prurit vulvar și dispareunie, iar la examenul tegu-

Scanned with OKEN Scanner

mentelor perivulvare și al coapselor se observă, adesea, și intertrigo, ele nu constituie o preocupare.

Leucoreea, care nu este caracteristică, variază cantitativ cu răspunsul inflamator. Bolnavele cu hiperemie vaginală ușoară și edem discret, au, în general, o scurgere vaginală mică, iar la cele cu inflamație vaginală mare, conținutul vaginal devine abundent. Leucoreea spumoasă aerată, constatată numai la 6–10% dintre bolnave, nu este caracteristică parazitozei, aspectul fiind determinat de anaerobi, care, deseori, constituie flora de asociație ; în această situație conținutul vaginal este *urît mirositor* ; adăugarea pe preparatul proaspăt a unei picături de hidroxid de potasiu 10% degajează un miros de pește stricat.

Mirosul, după unii autori (Charles, 1980), ne poate sugera îmbolnăvirea. Supoziția unei vaginite cu trichomonas se poate face prin interogarea bolnavei. Mirosul natural, personal, vulvo-vaginal, este cunoscut de fiecare femeie ; *infectarea cu TV modifică mirosul exsudatului vaginal la sfîrșitul menstruației*. Autorul consideră că întrebarea legată de modificarea mirosului este cea mai fiabilă pentru diagnosticul vaginitei cu trichomonas relativ recentă, acută sau subacută.

Culoarea scurgerii vaginale poate fi albicioasă sau alb-gălbuie ; într-o infecție acută cu multe polinucleare, care pot ajunge pînă la 700 000 pe mmc, scurgerea este verde, ca urmare a prezenței mieloperoxidazei, pigment al polinuclearelor.

În infecțiile simptomatice *pH-ul vaginal* este $>$ 4,5.

Dispareunia este determinată de peretele vaginal inflamat care își pierde suplețea.

Pruritul de mică intensitate este prezent atît la nivelul vulvei cît și vaginal ; acuzarea unui prurit vaginal sugerează diagnosticul (în candidoză el este intens, localizat la vulvă).

Iritația vulvei este mult mai rar întîlnită decît în candidoză.

Tulburări de ritm și de flux menstrual (metroragii și hipermenoree) se constată la 28% dintre bolnave.

Sîngerarea vaginală, la contact sau în timpul examenului cu speculul, este datorită fragilității mucoasei.

Trichomonaza uro-genitală este cauza cea mai frecventă a *hematuriei microscopice* la femeie (Ciucă, Feldstein, 1981) și, în prezența ei, se impune, ca prim gest, examenul clinic genital și căutarea parazitului în vagin. Hematuria microscopică se constată la 26,7% dintre femeile în vaginul cărora se pune în evidență parazitul. După tratamentul antitrichomonazic, la 93,5% dintre acestea examenul de urină devine normal ; la restul bolnavelor este indicată continuarea investigațiilor pentru depistarea cauzei hematuriei.

Prezența hematiilor în urină se datorește leziunilor necrotice și hemoragice din parazitoză. Flagelații produc o erodare superficială a pereților vaginali, vulvari și uretrali, cu vascularizație intensă în corion, cu vase de neoformație și zone hemoragice. Aceste leziuni sînt produse prin acțiunea mecanică exercitată de paraziți și de fermenții proteolitici elaborați de ei. La nivelul zonelor erodate se formează depozite fibrino-leucocitare și țesut de granulație care conțin și hematii (Zinca, Strîmbeanu, Perju, 1958).

Cistitele trichomonazice, după opinia noastră, nu contribuie la mărirea frecvenței hematuriei. După diferiți autori, însă, ele se constată la bolna-

Scanned with OKEN Scanner

vele infestate între 15% (Filashkamp) și 20% (Peterson). Noi credem că ele sînt de excepție. Bolnavele cu trichomonază uro-genitală urmărite de noi, prezentau rar simptome de cistită, iar experimentările *in vitro*, ne-au arătat că urina constituie mediu neprielnic supraviețuirii paraziților, că, teoretic, nu se pot înmulți și nu pot determina cistite.

Am recoltat paraziți prin spălarea vaginului cu ser fiziologic și i-am pus în contact, în eprubete, cu urină concentrată (5 ml urină la 0,5 ml ser fiziologic cu paraziți) și diluată (1 ml urină la 1 ml ser fiziologic cu paraziți) ; lotul martor l-au constituit paraziții din serul fiziologic. La intervale variate de timp am urmărit la microscop între lamă și lamelă, forma și mobilitatea paraziților.

La 30 de minute de la începutul experienței, în urină se constată 1/3 din paraziți rotunzi și grupați. Rotunjirea și gruparea este o reacție de apărare, prin care parazitul își micșorează suprafața în contact cu urina, fapt ce denotă că aceasta constituie un mediu nefavorabil pentru el. Formele alungite au mișcări mai lente. În serul fiziologic forma și mișcările flagelaților sînt nemodificate.

După 15 ore mișcările paraziților din urină sînt limitate, majoritatea rotunjiți, cu mișcări de rotire și de tremurare. Mulți din cei alungiți au numai mișcări ale flagelilor. În serul fiziologic paraziții au o comportare aproape nemodificată față de momentul recoltării.

După 36 de ore, paraziții din urina nediluată nu se mai mișcă, iar cei din urina diluată sînt majoritatea imobili. Cei din serul fiziologic se mișcă bine.

După 60 de ore, paraziții din urina diluată sînt, în majoritate imobili ; sînt foarte rari cei care se mișcă încet fără să se deplaseze. În serul fiziologic aproximativ 1/4 din paraziți au mișcări vii de deplasare, nemodificate față de cele observate imediat după recoltarea din vagin ; restul paraziților cu mișcări mai limitate, nu și-au modificat forma.

În cazul hematuriei microscopice la femeie, trichomonaza fiind o cauză foarte frecventă a ei, se impune, ca prim gest, examenul clinic genital și căutarea parazitului Trichomonas Donné în vagin. Această investigație simplă scutește pe bolnav și pe medic de explorări numeroase, pentru determinarea originii hematuriei și, uneori, de tratamente inutile.

Durerea pelviană este rar constatată. Nu se știe dacă acest simptom este dat de extensia procesului inflamator cauzat de flagelat sau dacă aceste bolnave mai au și altă infecție, cu chlamidii, de exemplu.

Agenții bacterieni anaerobi nesporulați, cînd sînt prezenți au acțiune citopatogenă sinergică cu paraziții, dînd o anumită coloratură tabloului clinic.

Mulți autori consideră că *trichomonaza contribuie la sterilitatea cuplului.* Bonneau și Sommer pe 2 500 observații au constatat la 5% din femeile sterile numai o trichomonază vaginală. După tratamentul vaginitei, autorii au avut satisfacția de a constata evoluția unei sarcini la bolnave sterile de mulți ani. Bedoya într-o monografie asupra trichomonazei arată că, dacă procentajul global de femei cu trichomonază vaginală este de 20%, el se ridică la 29% la femeile sterile. Aceste observații arată că trichomonaza uro-genitală contribuie la sterilitatea cuplurilor.

Letucih (1985) considera că sterilitatea este datorată leucoreei din parazitoză, care inhibă motilitatea spermatozoizilor și fagocitării spermatozoizilor de către paraziți.

Într-una din cercetările efectuate (Ciucă, Mihalache, Cruceanu, 1962), ne-am propus să determinăm *mecanismele prin care protozoarul Trichomonas vaginalis contribuie la sterilitatea cuplului și am* constatat că acesta este complex.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea directă a parazitului asupra spermatozoizilor a fost urmărită, punîndu-se în contact, între lamă și lamelă o picătură din cultură de *Trichomonas* (cultivarea s-a făcut pe mediul Petrovski), cu o picătură de spermă, recoltată prin masturbare sau amestecîndu-se în eprubetele de hemoliză, spermă și conținut vaginal infestat, recoltat prin spălarea vaginului cu ser fiziologic.

La microscop se constată că spermatozoizii care, mișcîndu-se se lovesc de paraziți, își schimbă direcția, fără a-și modifica mișcările. Cu flagelii, trichomonașii rareori prind coada spermatozoizilor. În aceste cazuri, spermatozoizii se agită puternic, mișcînd parazitul, fără a se libera însă. Am observat pierderea mișcărilor sau încetinirea acestora, la rari spermatozoizi blocați între grupuri de celule și paraziți. După 20–25 de minute în eprubetele cu spermă și conținut vaginal, cînd conținutul vaginal infestat era recoltat de la o femeie cu leucoree abundentă, s-a constatat o diminuare a mișcărilor spermatozoizilor, față de gameții din conținutul vaginal, fără paraziți, sau din conținutul vaginal infestat, recoltat de la femei cu leucoree mică. Conținutul vaginal al bolnavelor cu trichomonază asimptomatică sau cu leucoree mică nu are acțiune deosebită asupra spermatozoizilor, față de acela al femeilor sănătoase, la 16 ore de la recoltare mobilitatea gameților în eprubetă fiind aceeași. După acest interval cînd spermatozoizii sînt în majoritatea lor imobili, în afară de paraziți și gameți, care se mișcă fără a se influența unii pe alții, se pot vedea rar, spermatozoizii lipiți sau grupați în jurul paraziților, ca și gameți lipiți de alte celule.

În lichidul spermatic, recoltat de la bărbați cu prostatită trichomonazică, numărul și mobilitatea spermatozoizilor sînt asemănătoare cu a acelora din sperma bărbaților neinfestați.

Din cele expuse reiese că *parazitul nu are nici o acțiune directă asupra spermatozoizilor*, care să contribuie la infertilitate. Diminuarea motilității spermatozoizilor în trichomonaza cu leucoree abundentă, începe după 20–25 de minute de contact cu conținutul vaginal, iar numărul spermatozoizilor imobilizați, blocați de grupuri de celule și paraziți este neglijabil față de numărul celor existenți în vagin, după o ejaculare normală.

Influența leucoreei caracteristică trichomonazei asupra spermatozoizilor. Cînd amestecul conținut vaginal – spermă prezintă bule de aer, se observă o îngrămădire a gameților în jurul bulei, aglomerarea în acest loc fiind uneori atît de marcată, încît pe restul cîmpului microscopic, spermatozoizii rămîn rari (fig. 4.3). Prin acest mecanism, leucoreea spumoasă, aerată, constatată uneori în trichomonază, credem că influențează fertilitatea, mai ales în cazurile de oligospermie. Contribuția trichomonazei la sterilitate prin acest mecanism poate fi înlăturată, printr-o spălătură vaginală, făcută înainte de contact.

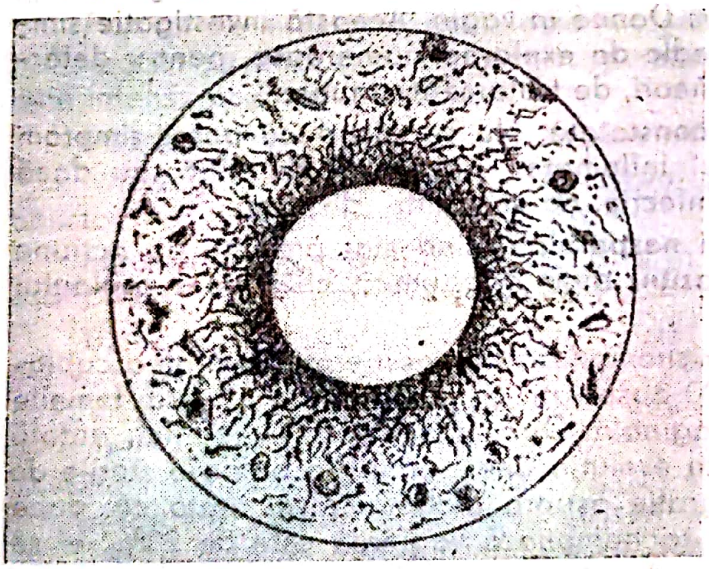


Fig. 4.3. – Spermatozoizi aglomerați în jurul bulelor de aer.

Influența florei asociate din trichomonază asupra gameților. De cele mai multe ori, trichomonasul este însoțit în vagin de o floră microbiană de gradul III sau II (după clasificarea lui Jirovek). Rozenthal, studiind influența microbilor asupra gameților, observă între lamă și lamelă, imobilizarea și gruparea spermatozoizilor de către B.*coli* aproape instantaneu. Lorier și Fish arată că toxinele B.*coli* (bătrîni de 20 de zile) inhibă rapid motilitatea spermatozoizilor, iar Uchigaki constată că spermatozoizii sînt instantaneu imobilizați de toxinele gonococului, pneumococului și stafilococului.

Experiențele noastre au confirmat în parte numai rezultatele obținute de autorii citați. Culturile vechi de B. *coli*, însă, care ne-au imobilizat spermatozoizii, au un pH acid (4,3–4,4). La acest pH, chiar în ser fiziologic acidificat cu acid lactic, spermato-

Scanned with OKEN Scanner

zoizii devin imobili și se grupează (fig. 4.4). Dacă urcăm pH-ul culturilor de *B. coli* la nivelul celui existent în vagin, acțiunea lor de imobilizare dispare, iar viabilitatea spermatozoizilor nu diferă de a acelora din serul fiziologic martor. Într-o eprubetă cu conținut vaginal fără *Trichomonas* cu floră de gradul I, gameții trăiesc la fel ca în cea cu floră de gradul al III-lea, dacă pH-ul lor este același (ca floră asociată s-a identificat stafilococul aureu, pneumococul, colibacilul, piocianicul, streptococul și proteusul).

Aceste experiențe duc la concluzia că *flora asociată din trichomonaza uro-genitală nu are nici o acțiune asupra spermatozoizilor, nu influențează fertilitatea.*

Influența pH-ului modificat din trichomonază asupra spermatozoizilor am verificat-o experimental folosind spermatozoizi recoltați din vagin imediat după contact sau prin masturbare și glera cervicală sau albuș de ou. Glera cervicală nu a fost permeabilă la spermatozoizi decît în jurul celei de a 14-a zi a ciclului, cînd suferă modificări care măresc potențialul vital al gameților. pH-ul s-a apreciat prin metode colorimetrice, folosind simultan hîrtie sugativă cehoslovacă a cărei culoare s-a raportat la scala care indică pH-ul și reactivul Guillaumin. Experiențele au constat în punerea pe lamă de gleră cervicală (pH 7,1–7,6), sau albuș de ou (pH 7,3), lîngă care s-a depus o picătură de spermă, astupîndu-se apoi cu lamela (față de albușul de ou spermatozoizii se comportă la fel, ca față de glera cervicală filantă și translucidă). Sperma a fost amestecată în prealabil în eprubete, cu ser fiziologic acidifiat cu acid lactic sau alcalinizat cu bicarbonat de sodiu. S-a urmărit viabilitatea, motilitatea și puterea de pătrundere în gleră a gameților, la diferite pH-uri.

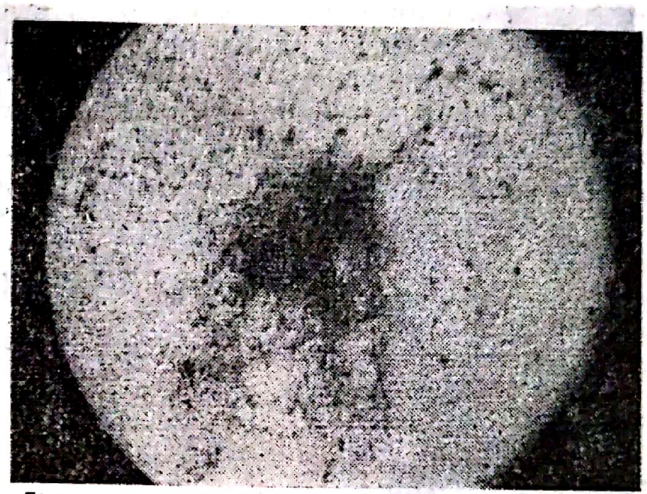


Fig. 4.4. — Spermatozoizi grupați la pH 4,5–5.

Macroscopic se observă clar limita dintre spermă și gleră. În toate cazurile sperma opalină, rămîne net separată de gleră sau albușul translucid.

Microscopic se constată că spermatozoizii într-un pH sub 4, devin imediat imobili. La pH 4,5, 1/3 din gameți devin rapid imobili.; după 15 minute, jumătate sînt imobili, iar după 50, foarte puțini se mișcă, fără a se deplasa. Spermatozoizii se string în grupuri mari, rămînînd rari cei izolați. Pe măsură ce crește pH pînă la 6, mobilitatea și viabilitatea spermatozoizilor cresc, iar grupurile constituite de ei sînt din ce în ce mai mici. Între pH 6 și 8,3, mobilitatea și viabilitatea gameților se mențin aproximativ în aceleași limite. Peste pH 8,3, acestea diminuează paralel cu creșterea pH-ului, în așa fel că la pH 9 majoritatea devin instantaneu imobili.

pH-ul conținutului vaginal imediat după contact este de 6,8–6,9 la femeile cu leucoree mică, fără paraziți ; la 4 femei infestate, cu leucoree abundentă, am constatat la 5 minute după contact un pH de 7,2–7,4.

Reiese din experiențele efectuate că scăderea acidității conținutului vaginal din trichomonaza uro-genitală nu modifică mobilitatea și viabilitatea spermatozoizilor, acestea fiind neschimbate între pH 6 și 8,3 (fig. 4.5).

Numărul și adîncimea pătrunderii spermatozoizilor în gleră sînt variabile, depinzînd de pH-ul mediului în care se mișcă. Gameții adăugați peste o picătură de conținut vaginal cu pH 4,5 se adună, în număr mic la limita de separare dintre gleră (albuș) și spermă, și puțini pătrund, pe o distanță mică, în adîncimea glerei. Cu cît crește pH către 6, cu atît numărul celor pătrunși în gleră și adîncimea atinsă este mai mare. Spermatozoizii din sperma adăugată peste conținutul vaginal recoltat prin spălarea vaginului cu ser fiziologic, cu pH între 6 și 8, înaintează aproximativ la fel în gleră, numărul maxim al celor pătrunși și adîncimea maximă la care pătrund, fiind, cînd picătura de spermă a fost adăugată peste conținutul vaginal cu pH 7,3–7,4. Spermatozoizii adăugați peste o picătură de conținut vaginal cu pH peste 8,5, solicită foarte puțin glera.

Scanned with OKEN Scanner

Spermatozoizii din conținutul vaginal, cu sau fără *Trichomonas*, cu leucoree în cantitate mică, solicită și înaintează la fel în gleră. Dacă leucoreea din trichomonaza vaginală este abundentă și pH-ul amestecului conținut vaginal-spermă este mai ridicat (7,3–7,4), în primele 10 minute, pătrunderea spermatozoizilor este mai numeroasă (fig. 4.5). În unghiurile formate în gleră, la limita de separare cu sperma, spermatozoizii se aglomerează, căutînd să străpungă marginea glerei. Ei înaintează cu capul înainte, apoi se retrag tot cu capul spre gleră, în secunda următoare încercînd din nou prin mișcări rapide pătrunderea glerei. Din toți, însă, un număr mic traversează limita, pătrunzînd în mucusul cervical.

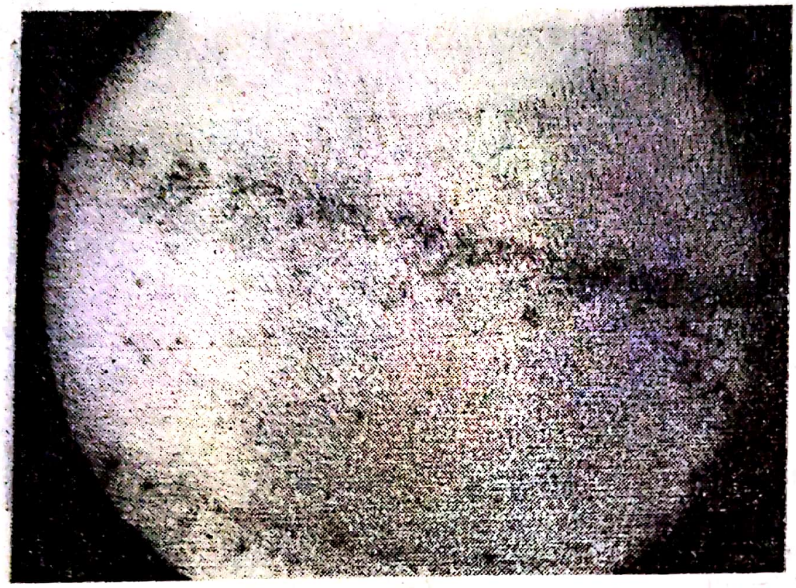


Fig. 4.5. — Spermatozoizi din conținutul vaginal infectat cu Trichomonas vaginalis, aglomerați la marginea glerei cervicale.

În concluzie, *pH-ul vaginal modificat din trichomonază nu micșorează numărul de spermatozoizi care pătrund în gleră și nici adîncimea pînă la care înaintează.*

Reiese, de asemenea, că factorul care determină atragerea spermatozoizilor de gleră nu este diferența de pH dintre conținutul vaginal și secreția cervicală, atracția avînd loc și dacă mediul în care se găsesc gameții este mai acid sau mai alcalin decît glera.

Frecvent, în spatele unei vaginite intense, se observă o gleră cervicală filantă, absolut limpede. Totuși, *vaginita trichomonazică poate contribui la întreținerea unei cervicite.* Între lamă și lamelă, în glera infectată, spermatozoizii nu pătrund, aceștia avînd tendința de a se îndepărta de ea. Deseori, gameții în contact cu această gleră devin imobili. Aceste fapte arată că *trichomonaza vaginală diminuează șansele de fertilitate în măsura în care contribuie la menținerea unei cervicite.*

Vaginita trichomonazică de cele mai multe ori nu afectează relațiile conjugale, exceptînd forma supurată, cu leucoree abundentă, fetidă și cazurile cu dispareunie întîlnite în trichomonaza acută, ambele determinînd raporturi sexuale rare sau incomplete. La partenerii femeilor bolnave, se găsește parazitul în 90–100% din cazuri. La aceștia, localizarea cea mai frecventă este cea prostatică. Un simptom frecvent întîlnit în prostatita trichomonazică este ejacularea precoce, care poate fi punctul de plecare al unei nevroze, determinînd o rărire a raporturilor sexuale. Deci, *atît dispareunia și leucoreea abundentă, fetidă, cît și ejacularea precoce scad frecvența actului sexual, fapt ce contribuie la sterilitate.*

După studiile făcute, trichomonaza uro-genitală poate constitui un factor relativ de infertilitate, în măsura în care contribuie la menținerea unei cervicite, în cazul leucoreilor spumoase, aerate și prin rărirea raporturilor sexuale sau executarea lor incompletă, datorită ejaculării precoce, dispareuniei și secreției abundente, fetide. Acțiunea directă a protozoarului asupra spermatozoizilor, influența florei asociate asupra lor sau modificarea pH-ului determinată de trichomonază, socotim că nu contribuie la sterilitatea cuplului.

Scanned with OKEN Scanner

4.5. Diagnostic

După simptome, aspectul leucoreei și al vaginului, medicul poate suspecta o infecție trichomonazică, dar diagnosticul nu poate fi pus decît prin metoda de laborator.

Medicul ginecolog sau de laborator pentru diagnosticarea trichomonazei uro-genitale trebuie să cunoască *dinamica biocenozei vaginale în infestația trichomonazică*, relațiile complexe ale parazitului Trichomonas vaginalis cu speciile biocenozei vaginale, interdependența și concurența dintre ele și dinamica asociațiilor parazitului cu bacteriile colpoecosistemului.

După pătrunderea trichomonașilor în colposistem, cînd condițiile abiotice nu duc la eliminarea în masă a flagelaților, dar nici nu le favorizează dezvoltarea, paraziții pot exista sporadic, fără a schimba echilibrul în biocenoză. În aceste condiții paraziții, relativ rari, nu își pot manifesta puterea patogenă. Se realizează o stare de *parazitism latent*, în care flagelatul se găsește într-un echilibru biologic cu gazda, traducînd noțiunea clinică de *purtător sănătos*. Bacilul Döderlein rămîne specia dominantă iar Trichomonas vaginalis constituie o subasociație.

Cînd invazia parazitară este mai mare sau cînd imediat după pătrundere în vagin paraziții găsesc condiții abiotice și biotice favorabile, se înmulțesc, iar bacilii Döderlein scad ca număr. Are loc o înmulțire logaritmică a trichomonașilor, în vagin constatîndu-se un număr mare de paraziți ; apar, subasociații de stafilococi și enterococi iar bacilii lactici dispar ; acestei biocenoze îi corespunde clinic o *vaginită acută*. Acest aspect, de obicei, nu persistă. Datorită reacției de apărare a vaginului frecvența paraziților scade, iar numărul leucocitelor și al celulelor epiteliale descuamate rămîn ridicate ; numărul cocilor crește ușor. Această nouă biocenoză mai stabilă, poate persista într-un echilibru dinamic. Există în acest moment o *afinitate ecologică*, o armonie între tricomonas și coci pe de o parte și între microorganisme și condițiile abiotice pe de alta.

În această biocenoză se realizează condiții pentru dezvoltarea cocilor ; trichomonasul a creat mediu favorabil apariției cocilor și apoi celulele descuamate și reacția inflamatoare au favorizat înmulțirea logaritmică a acestora. Prin metaboliții eliminați în ecosistem, cocii au acțiune dăunătoare asupra flagelaților și în acest caz se aplică o lege generală din biologie : paraziții înmulțindu-se modifică prin produsele lor de metabolism condițiile abiotice, care devin incompatibile cu însăși existența lor. Frecvența paraziților scade, *Trichomonas vaginalis* devenind o subspecie, specia dominantă fiind coci ; numărul paraziților din vagin scade de la 60–80 de milioane, la 2–3 milioane (Ciucă, 1974).

În această biocenoză, trichomonasul, care se constată aproape exclusiv în conglomerate leucocitare și epitelio-leucocitare, este pus în evidență pe preparatul proaspăt, datorită mișcărilor sale, care mobilizează tot conglomeratul ; pe preparatele colorate el nu poate fi identificat.

Cunoașterea acestei dinamici este utilă medicului practician în diagnosticarea trichomonazei uro-genitale.

Scanned with OKEN Scanner

Eficiența diagnosticului de laborator al trichomonazei uro-genitale depinde de :

a) *Alegerea momentului optim pentru recoltare* : se va recolta exsudat vaginal în primele 3–5 zile după menstruație, la 48 de ore după ultimul contact sau spălătură vaginală simplă și la 6–7 zile după o aplicație medicamentoasă (globule vaginale, anticoncepționale, spălături antiseptice etc.). Din uretră indiferent de perioada ciclului, dar la 8–12 ore după micțiune. La fetițe se prelevează exsudatul patologic în periada de exacerbare a fenomenelor clinice.

b) *Alegerea tehnicii cea mai adecvată pentru recoltare.* La femei se recoltează exsudat vaginal cu ansa sau cu o chiuretă de șalazion, după aplicarea speculului sau a două valve, din uretră cu o chiuretă tot de șalazion, cu care se raclează fin mucoasa, iar din vezică cu sonda (urina se centrifughează sub 1 500 de ture/minut, apoi se examinează sedimentul). La fetițe și virgine exsudatul vaginal se recoltează cu ansa, cu pipeta Pasteur sau cu chiureta de șalazion ; procedeul cel mai bun, însă, este prin spălarea vaginului cu ser fiziologic sau soluție Ringer la 37°.

c) *Utilizarea metodelor de laborator cele mai eficiente și asocierea lor.*

Prelevarea exsudatului vaginal trebuie făcută după o anumită regulă ; pentru a fi corectă ea cere conștiinciozitate și cunoștințe temeinice despre colpoecosistem și, mai ales, despre biocenoza vaginală. Recoltarea se va face din fundul vaginului, parazitul prezentînd un metabolism anaerob, care-i permite o dezvoltare mai bună în fundurile de sac, decît în porțiunea externă a vaginului. În practică, de cele mai multe ori se recoltează exsudat vaginal, cu ajutorul unei valve care se introduce pînă în fundul vaginului. O picătură de exsudat vaginal de pe valvă se pune pe lamă, pentru a fi examinată pe preparat proaspăt sau colorat sau picătura se introduce în eprubeta cu mediu de cultură. Cea mai mare parte din secreția recoltată în acest fel nu provine din fundul de sac posterior, ci de la diferite niveluri ale peretelui vaginal anterior, care este șters de valvă în timpul extragerii. Recoltînd conținut vaginal (Ciucă T., Mihalache V., 1971), din fundurile de sac vaginale, din treimea medie și din treimea externă a vaginului, de la 10 femei infectate, am constatat că frecvența parazitului în vagin variază, fiind cu atît mai mare cu cît recoltarea s-a făcut mai din profunzime. Am constatat, cu obiectiv 40 și ocular 10, 5,2 paraziți pe cîmp în secreția recoltată din fundul de sac posterior, 4,1 paraziți în secreția provenită din treimea medie și 2,3 paraziți în exsudatul din 1/3 externă. De multe ori în conținutul vaginal recoltat din 1/3 externă a vaginului femeilor infestate, nu am constatat existența parazitului. Corect, dacă se întrebuințează valva, trebuie recoltat conținut vaginal numai din fundurile de sac, ridicîndu-se cu o a doua valvă peretele vaginal anterior. La *virgine* conținutul vaginal se recoltează prin *spălarea vaginului cu ser fiziologic* (Ciucă, 1971). Cu un ac bont se pătrunde prin orificiul himeneal pînă în fundul vaginului ; cu o seringă se introduce în jet 5–10 ml ser fiziologic ; lichidul care se scurge din vagin pe lîngă seringă este recoltat într-o eprubetă ținută la comisura posterioară a vulvei. După 3–5 minute pe fundul eprubetei, în care am recoltat lichidul de spălare, se formează un depozit, din care se pune o picătură între lamă și lamelă. Această metodă poate fi folosită la orice femeie, în special la cele cu stenoză vaginală, la femei în vîrstă, la bolnave cu vaginită acută, cu pereții vaginali sensibili. La toate acestea introdu-

Scanned with OKEN Scanner

cerea valvelor sau a speculului este dureroasă. Acest ser fiziologic poate constitui *mediu de transport*, paraziții avînd în el ocomportare puțin modificată după 24 de ore ; la 60 de ore de la recoltare 1/4 din paraziți mai prezintă mișcări de deplasare. Numărul de paraziți care apar pe lamă este de 2,5–3 ori mai mare, decît cel observat, cînd exsudatul vaginal s-a recoltat cu speculului, valve sau cu o chiuretă de șalazion, din fundul vaginului.

Diagnosticul parazitozei se face prin examenul preparatului proaspăt, prin examenul preparatului fixat colorat și prin culturi.

Examenul direct extemporaneu al preparatului proaspăt se impune înaintea oricărui examen de laborator, pentru ginecolog fiind metoda cea mai importantă și cea mai utilă ; pentru diagnostic el are o valoare de neînlocuit. Examenul care furnizează clinicianului date de prim ordin și care cere oarecare obișnuință, *trebuie efectuat de ginecolog ca o parte a examenului medical*. Un grup științific O.M.S. (1981) consideră că examenul pe preparat proaspăt este la fel de sensibil ca și culturile.

Imediat după recoltare se aplică pe lamă o picătură de exsudat vaginal, care se omogenizează cu o picătură de ser fiziologic, peste care se aplică o lamelă. Paraziții se identifică ușor datorită formei și mai ales mobilității lor ; cu un obiectiv mai mare se constată mișcările celor patru flageli și membrana ondulantă. Pe preparatul proaspăt se constată paraziți mai mult sau mai puțin numeroși, cu sau fără bacili Döderlein, un număr obișnuit sau crescut de celule epiteliale, uneori mucus în cantitate variată, un oarecare grad de citoliză, un număr ușor crescut de polinucleare, alterate sau nu, diseminate sau în grămezi. Uneori se constată o reacție inflamatoare intensă, cu numeroase granulocite, o vaginită acută sau subacută cu trichomonas. Un *aspect particular* este gruparea polinuclearelor în jurul celulelor epiteliale imagine care permite, după unii autori, punerea diagnosticului infestației trichomonazice. Această grupare frecvent constatată în trichomonază nu este patognomonică, după observații personale ea constatîndu-se uneori și în vaginita nespecifică. *În practică gruparea polinuclearelor, deseori conglomeratele leucocito-parazitare sau epitelio-leucocito-parazitare, atrag atenția asupra unei eventuale vaginite cu TV și impune căutarea insistentă a flagelatului. Preparatul nativ colorat vital* se obține prin omogenizarea pe lamă a unei picături de exsudat de examinat, cu una sau două de colorant vital (roșu neutru 1%, albastru de cresil 1%, albastru de metilen 1‰ etc., toate preparate cu ser fiziologic). Nucleii celulelor și leucocitelor se colorează, în timp ce trichomonele mobile rămîn necolorate. Adăugarea pe lamă a unei picături de albastru de metilen 1‰ în soluție apoasă, diferențiază paraziții morți de cei vii și formele rotunde vii, aflagelatele, imobile de trichomonas, de leucocite (Ciucă, Mihalache, 1960). Celulele vaginale și leucocitele își colorează imediat nucleii în albastru intens iar citoplasma în albastru pal. Paraziții morți iau culoarea albastru-violet. Paraziții vii se diferențiază net de leucocite prin mobilitate și mai ales prin culoarea lor albă, transparentă, luminoasă ; formele rotunde vii rămîn albe sidefii, în contrast cu leucocitele intens colorate.

Avantaje : examenul direct extemporaneu este o metodă simplă, la îndemîna oricărui medic, identificarea germenului se face ușor iar rezultatul se obține imediat. Pentru depistarea trichomonasului este un examen mai

Scanned with OKEN Scanner

valoros decît cel efectuat pe frotiu colorat. Am pus diagnosticul prin această metodă la 95% din femeile infestate iar prin frotiul colorat numai la 81%. *Rezultatele slabe raportate de puțini autori, sînt datorate lipsei de experiență.* Examenul care poate fi făcut de orice medic, în orice cabinet unde există un microscop, este metoda cea mai ieftină și cea mai rapidă pentru diagnosticul vaginitelor. Efectuarea lui, cel puțin în fiecare cabinet de ginecologie, scutește bolnavul de drumuri inutile și enorm de mult timp pierdut ; o cincime dintre femeile infestate fac inutil aceste eforturi deoarece pe preparat colorat diagnosticul este în 20% din cazuri fals negativ (pe preparat colorat se pune diagnosticul numai la aproximativ 80% dintre bolnave).

Dezavantaje : necesită un examen imediat, deoarece în 20–30 de minute preparatul se usucă pe lamă. Cînd soluția salină este parțial evaporată parazitul își pierde motilitatea și apare fusiform, ovalar sau rotund, dificil de diferențiat de celulele vaginale epiteliale de tip intermediar. În timpul menstrei, flagelații fiind rari, rotunzi, imobili sau cu motilitate redusă, se indentifică cu oarecare dificultate. După observații personale, *cînd sîngele menstrual are un aspect spumos, aerat, foarte frecvent, în conținutul vaginal se constată paraziți.* Pe preparatul proaspăt apar foarte rar, rezultate fals pozitive (Bethenberg, 1976).

Examenul în „camera umedă" permite observarea morfologiei parazitului, cineticii și diviziunii lui, timp de 5–8 ore. Pentru aceasta o picătură din exsudatul patologic sau dintr-o cultură se omogenizează cu o picătură de soluție Ringer (sau o soluție medicamentoasă, cînd urmărim efectul acesteia) și se aplică pe o lamelă care se intoarce cu fața în jos, pe o lamă specială cu godeu. Marginile lamelei se lutează. Se examinează cu imersie.

Metoda de „reactivare" a trichomonelor propusă de Al. Perju este deosebit de eficientă. Puși în prezența „mediului activator" paraziții își activează metabolismul devenind foarte mobili. Se utilizează eprubete de hemoliză, în care s-a pus 1 ml soluție Ringer glucozată 1%, bulion glucozat 1% sau 1 ml dintr-un mediu de cultură lichid. Înainte de folosire, eprubetele se pun la termostat (37°) 20 de minute. Exsudatul de cercetat se amestecă cu soluția din eprubetă și se trece din nou la termostat 10–15 minute, după care se agită și se examinează în preparat nativ – simplu sau colorat vital. Leucocitele apar contractate, ratatinate, în timp ce trichomonele alungite de forma unor peștișori, prezintă mișcări vii. Metoda este utilă pentru examinarea exsudatelor pauciparazitare, cu forme de protozoari rotunde, imobile, care se diferențiază cu dificultate de leucocite.

Examenul preparatului fixat colorat. Exsudatul vaginal se întinde în frotiuri subțiri pe 2–3 lame. Ca fixatori se folosesc : acid osmic 1%, alcool metilic pur, May Grünwald. Pentru colorarea flagelatelor s-au utilizat numeroase procedee : coloratia Gram, Suhmareva, Sterenghet, Potiomkin, Carraz, Palmer, Burry-Hecht etc. Dintre acestea s-au selecționat în decursul timpului coloratia Giemsa, cu variantele sale și coloratia hematoxilină ferică Heidenhain, pentru cercetarea structurii fine a parazitului. Dintre variantele metodei Giemsa cele mai bune rezultate se obțin cu : metoda Jirovec (acid osmic – Giemsa), metoda Sorel (May Grünwald – Giemsa). Pentru reușita unor preparate bune este necesar să se aplice fixatorul pe lamă, cînd frotiul este încă umed și să se folosească apă distilată neutră, atît pentru prepararea soluției Giemsa cît și pentru spălarea lamelor după colorare.

Scanned with OKEN Scanner

Alterațiile citologice în infestația trichomonazică : specialistul de laborator clinic trebuie să fie avertizat că infestația trichomonazică determină un *sindrom citopatologic* caracterizat prin : modificări citoplasmatice (discromatofilie oxifilă, alterații de tip lezional și distrofic, halo perinuclear), modificări nucleare (hipercromatofilie, dispoziția cromatinei în grămezi, mega- și anizocarioză, nuclei nuzi, nuclei dubli) și modificări de aranjament celular (descuamare celulară intensă, dispersiune celulară). Conglomerarea leucocitelor în grămezi, constituind „rozete leucocitare" este considerată și ea ca un semn specific în infestația tricomonazică (Gnys). *Existența sindromului citopatologic și al alterațiilor histologice ale epiteliului pavimentos al vaginului și colului, nu permit nici evaluarea corectă citohormonală a funcției estrogenice și, în special, luteale și nici interpretarea citologiei exfoliative în vederea depistării neoplaziilor, putînd duce, uneori, la erori foarte grave de diagnostic.* Acest sindrom citopatologic reprezintă pentru specialistul antrenat „atmosfera" în care trebuie să caute cu perseverență prezența trichomonelor. În 93,5% din cazurile în care se constată conglomerate leucocitare s-a pus în evidență parazitul (Duhamel și colab., 1974).

Examenul preparatului fixat colorat se efectuează, de rutină, cu coloratia Giemsa. Citoplasma flagelatului se colorează în albastru deschis, iar nucleul, blastoplastul, membrana ondulată și flagelii în roșu violet. Cu toate că, după puțini autori, dă un număr mai mare de rezultate pozitive, metoda preparatului colorat, după majoritatea medicilor și după expereința noastră, pune diagnosticul în aproximativ 80% din cazuri. Uneori se obțin rezultate fals pozitive ; se prezintă cu buletine cu diagnosticul de trichomonază, femei care nu au parazitul în vagin ; acest fapt l-am întîlnit mai frecvent la fetițe. Determinarea flagelatului prin examenul frotiului colorat, presupune un examinator bine instruit, cu experiență. Examenul pe preparat colorat este recomandat numai cînd nu dispunem de microscop în cabinetul de ginecologie, pentru efectuarea examenului pe preparat proaspăt.

Avantaje : se poate trimite lama de către medici de circumscripție sau de întreprindere cu cabinete neutilate sau în cazul examinărilor în masă, către laborator. Se poate determina mai clar morfologia parazitului, citologia vaginală și flora asociată.

Dezavantaje : dă un procent relativ mare de rezultate fals negative și fals pozitive. Cere un examinator bine instruit, cu experiență. În practică, rezultatul examenului se obține după aproximativ 24 de ore.

Folosirea *testului Babeș Papanicolaou* pentru diagnosticul trichomonazei nu este indicat. Perl (1972), într-un studiu pe 1 199 de femei cu trichomonază vaginală, prin testul Babeș-Papanicolaou constată în 48,4% erori fals pozitive sau fals negative. Mc Lennan și colab. (1972) ajung la concluzia că prin frotiul Babeș-Papanicolaou se observă prezența parazitului numai la 78% dintre femeile cu trichomonas. Surcel și colab. (1984) raportează rezultate pozitive la 57% dintre femeile infestate. Autorii sînt de părere că *diagnosticul pus pe un frotiu Babeș-Papanicolaou, trebuie confirmat printr-un alt examen.*

Culturile dau rezultatele cele mai sigure după majoritatea autorilor. McCann (1974) într-un studiu pe 175 de femei infestate prin culturi nu

Scanned with OKEN Scanner

găsește parazitul la 39 (22,3%). Introducerea antibioticelor în mediile de cultură, a constituit un pas hotărîtor în realizarea culturilor pure de Trichomonas vaginalis. S-au propus multe medii (difazice, semisolide, lichide etc.). Din numeroasele rețete de medii propuse pentru cultivarea flagelatului, dintre cele mai eficiente sînt : C.P.L.M.-Trussell, Johnson-John, Teras, Löffler modificat de Panaitescu și Gavrilescu, Petrovski, Jirovec, Inoki, Freinberg, Paevski, Wilkinson, Wolinska etc. ; *mediul de cultură Roiron* este în prezent cel mai folosit. Inocularea exsudatului vaginal se face în 4 ml de mediu, într-un tub de 95/10 mm acoperit, pentru realizarea condițiilor de anaerobioză. Examenul culturilor se face după 24–72 de ore. *Culturile sînt utile pentru diferite studii, în practica curentă nefiind necesare.*

Avantaje : dau rezultatele cele mai sigure, după majoritatea autorilor. Sînt indicate în cercetare.

Dezavantaje : este o metodă costisitoare, necesitînd un laborator de bacteriologie bine înzestrat, cu un personal rutinat, mediile fiind pretențioase. Rezultatele se citesc la 2–4 zile de la însămînțare.

Aspectul microscopic al mucoasei vaginale care arată o leziune inflamatoare acută sau cronică sugerează *histopatologului* diagnosticul de trichomonază. Modificările celulelor epiteliale, ușor vizibile în frotiul vaginal, se manifestă prin creșterea eozinofiliei citoplasmei și prezența unui halo perinuclear caracteristic ; nucleii de volum variat, sînt în general mai mari. Aceste modificări citologice sînt uneori așa de accentuate, încît se pot confunda cu celulele neoplazice. Absența hipercromatismului și a nucleilor bifazici în prezența parazitului, orientează pe patologist către diagnosticul infecției trichomonazice.

Colposcopia : în 1966 Wespi întrevede rolul colposcopiei în diagnosticul leucoreilor iar 4 ani mai tîrziu, Bret și Coupez insistă asupra rolului ei în diagnosticul trichomonazei. Pentru ei *colpita punctiformă și colpita foliculară* regulată și generalizată, sînt aspecte specifice trichomonazei, chiar dacă parazitul nu a fost pus în evidență ; TV produce eroziuni ale stratului superficial, hipertrofiind papilele vasculare, care dau aspectul punctat caracteristic. O terapeutică specifică antitrichomonazică antrenează – cînd există o infecție vulvo-vaginală cu colpită punctiformă – o ameliorare a semnelor clinice în 93% din cazuri și o dispariție a colpitei la 75% din femei (Dajoux, 1978).

În diagnosticul trichomonazei, colposcopia, care este neglijată de unii medici și pune un diagnostic sigur de trichomonază pentru alții, *sugerează prezența parazitozei și impune căutarea insistentă a flagelatului.*

La *bărbat* prelevarea produsului de examinat, dimineața înainte de prima micțiune, se poate face exprimînd uretra sau prin raclajul fosetei naviculare, cu o chiuretă de șalazion ; în cazul balanitei prelevarea se face de la nivelul șanțului balano-prepuțial. Se poate căuta parazitul în sedimentul primului jet urinar sau în sedimentul rezultat din centrifugarea conținutului uretro-prostatic obținut după instilarea a 5–7 ml soluție Ringer glucozată 1% și masaj prostatic. Parazitul mai poate fi pus în evidență în lichidul seminal obținut prin contact întrerupt sau masturbare.

Toate eșantioanele recoltate, se examinează prin cele trei metode : pe preparat proaspăt direct sau colorat vital, pe preparat fixat colorat cu Gram sau Giemsa și prin culturi.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul trichomonazei uro-genitale atît la femeie cît și la bărbat este prin excelență un diagnostic de laborator ; diagnosticarea maladiei numai pe simptome și aspect clinic este o greșeală.

4.6. Complicații

În literatură se descriu numeroase complicații ale trichomanazei uro-genitale.

Între agenții care determină *eroziuni ale colului uterin* un loc important îl ocupă flagelatul TV (Ciocîrlie, 1969) ; după unii autori (Luca și colab., 1966) el este agentul cel mai frecvent al cervicitelor. Incidența cervicitelor la ginecopatele cu trichomonază, depistate la consultații a fost de 18,6%, procent mult mai mare decît la pacientele fără cervicită (10,2%) (Ciocîrlie și colab., 1969). Ciucă și Feldstein (1979) raportează că din 114 femei cu cervicită investigate, s-a constatat la 7 (6,1%) prezența parazitului în vagin. Procentul semnificativ mai mic decît frecvența generală a infestației observată în același serviciu (10,7%), indică faptul că modificările produse în ecosistem de leziunea cervicală, determină un mediu nefavorabil dezvoltării parazitului, micșorează receptivitatea biotopului la infestația trichomonazică. Letucih (1985) constată prezența paraziților la 10–15% din bolnavele cu colpită trichomonazică în glandele Skene, la 5–10% în colul uterin, determinînd cervicite și endocervicite, de unde ajunge, după părerea autorului, în uter și anexe, provocînd metrite și anexite.

În timpul sarcinii. TV nu are nici o acțiune asupra fătului, el nepătrunzînd în lichidul amniotic (Lupașcu și Panaitescu, 1971). Sînt puțini autori care raportează izolarea parazitului în uterul gravid. Examinîndu-se lichidul amniotic extras prin puncție, la 40 de gravide infestate (Saporojnicova, 1953), la 4 s-a constatat trichomonas, fapt ce determină pe autor să considere că TV poate pătrunde prin membranele intacte. Punîndu-se în contact, în eprubete, paraziți și lichid amniotic se constată (Ciucă, 1975) că lichidul amniotic este un mediu mai favorabil pentru supraviețuirea lor decît serul fiziologic. Mason și Brow (1980) nu găsesc diferențe între greutatea la naștere a copiilor mamelor cu și fără TV. *În cursul nașterii*, mama foarte rar contaminează fetița, care prezintă o simptomatologie ștearsă ; parazitul dispare spontan după eliminarea hormonilor materni din organism ; el nu se poate menține în colposistem peste vîrsta de 3 luni.

Dintre gravidele cu infecție trichomonazică 18–45% prezintă *hemoragii în cursul sarcinii*, care pun probleme deosebite de diagnostic și tratament. Hemoragiile mici sau moderate intermitente sînt date de efracția vaselor de la nivelul vaginului superior și exocolului, după efort, raport sexual sau examen ginecologic. Prezența sîngelui în vagin stimulează creșterea rapidă a flagelatelor. Tratamentul specific vindecă parazitoza și stopează hemoragiile.

Avorturile spontane sînt mai frecvente la femeile infestate, fapt care determină pe unii autori să considere că există o relație între parazitoză și avort. Examinîndu-se 200 de femei care prezentau avorturi habituale s-a constatat la 52 (26%) trichomonază uro-genitală (Zakharchuk și colab.,

Scanned with OKEN Scanner

1972). La 24 dintre ele s-a făcut tratament specific iar la 28 nu s-a efectuat nici un tratament. Rezultatele au fost mai favorabile la pacientele din primul grup, în care numărul celor care au avortat ulterior a fost proporțional mai mic. Acest fapt determină pe autori să considere că *există o relație între trichomonază și avorturile spontane*. Rîcă și colab. (1984) constată parazitul la 24% dintre femeile care au avortat și numai la 20% dintre gravidele care au dus sarcina la termen.

Ruptura prematură a membranelor este constatată mai frecvent la femeile cu trichomonază. Taylor (1980) observă ruptura prematură a membranelor de 1,4 ori mai frecvent la gravidele cu TV decît în lotul martor. Minkoff și colab. (1984) constată TV la 27,5% dintre femeile cu membrane rupte prematur și la 12,8% din lotul martor. Rîcă și colab. (1984) evidențiază parazitul în vagin la 25% dintre gravidele cu ruptură prematură a membranelor și numai la 20% din cele care au dus sarcina la termen.

În timpul nașterii *rupturile de perineu* sînt mai frecvente la femeile cu trichomonază (Saporojnicova, 1953, Ciucă, 1966), în raport cu femeile neinfestate, fapt explicat de autori prin modificările pe care parazitul le produce în mucoasa vaginală.

Morbiditatea puerperală este mai frecventă la lăuzele cu trichomonază uro-genitală decît la cele fără vaginită. Stările subfebrile fără etiologie precizată, persistența lohiilor sanguinolente peste 6 zile, lohii spumoase urît mirositoare în ziua a 5-a—a 6-a, au o frecvență care variază între 10—53% la femeile cu trichomonază în raport cu o frecvență între 4—29% la lăuze neinfestate (Gregert, Liss, Brook, Dudarieva). Foarte probabil că această creștere a morbidității la lăuzele cu trichomonază uro-genitală, nu este datorată numai parazitului ci și florei microbiene patogene asociate (Chappaz, 1965).

Diagnosticarea și tratarea parazitozei scade morbiditatea în timpul sarcinii, nașterii și lăuziei.

Cancerul de col. Potrivit teoriei parazitare a cancerului, care a dominat de la sfîrșitul secolului trecut pînă prin 1939—1940, aproape că nu există protozoar sau helmint care să nu fi fost bănuit ca agent cancerigen. Studiile statistice ale lui Koss și Wolinska (1959) deja vechi, arată că asocierea trichomonasului cu cancerul in situ este mai frecventă decît în populațiile luate la întîmplare.

Unele imagini citologice putînd semăna cu celulele carcinomului in situ, au făcut pe diverși autori (Alexander, 1973) să emită părerea existenței unui raport de la cauză la efect între prezența trichomonasului și etiologia carcinomului.

Relațiile de la cauză la efect între atipiile celulare și trichomonază au fost analizate de Phat și colab. (1984), examinînd 300 de frotiuri cu Trichomonas vaginalis colorate Papanicolaou de 5 citopatologi. Dintre acestea 109 au arătat o displazie ușoară (36,33%), 10 frotiuri o displazie ușoară spre moderată sau moderată (3,33%), 2 frotiuri o displazie severă sau carcinom intra-epitelial (0,66%) și 1 frotiu un carcinom epidermoid infiltrant (0,33%). Studiile frotiurilor de control, după tratament cu metronidazol, au arătat o persistență a displaziei ușoare pe 38 de frotiuri (12,66%), o displazie spre moderată sau moderată pe 10 frotiuri (3,33%), o displazie severă sau carcinom intra-epitelial pe 2 (0,66%) și un carcinom epidermoid infiltrant pe un frotiu (0,33). Aceste rezultate arată că, *după tratament, displa-*

Scanned with OKEN Scanner

zia ușoară a dispărut la 2/3 din paciente, în timp ce în celelalte atipii citonucleare nu s-au produs modificări.

Grupul de control compus din 31 632 frotiuri fără TV, examinate în aceeași perioadă, a prezentat 4 344 (13,73%) frotiuri cu atipii citonucleare. Dintre acestea 4 026 arată o displazie ușoară (12,72%), 254 o displazie ușoară spre moderată sau moderată, 44 frotiuri o displazie severă sau carcinom intra-epitelial (0,13%) și 20 frotiuri carcinom epidermoid infiltrant. Se constată că atipiile citonucleare sînt mai frecvente pe frotiurile cu Trichomonas ; displaziile ușoare, ușoare spre moderate și moderate sînt de 4 ori mai frecvente, iar displaziile severe și carcinomul intra-epitelial sau infiltrant de 5 ori. Aceste atipii nu regresează sub tratament antiparazitar ; ele nu constituie, deci, o relație de la cauză la efect între trichomonază și carcinom ; trichomonaza nu constituie decît o coincidență la aceste paciente cu „risc crescut".

Este cunoscut că trichomonaza genito-urinară poate dura ani, trecînd, în timp, de la stadiile latent și cronic la stadiile acut și culminant și invers, după reactivitatea bolnavei. Această iritație prelungită, frecventele reinfecții și fenomenele imunitare pătrund prin mucoasa colului, mărind, în acest fel, cantitatea de nucleoproteine de la acest nivel. Este, teoretic, posibil ca această acumulare de ADN în exces, în celulele colului, să aibă un efect citopatologic, determinînd, la acest nivel, modificări mutagene. După studiul a mii de lame pentru testul Babeș-Papanicolaou s-a constatat că există o corelație statistic semnificativă între trichomonază și prezența celulelor de tip neoplazic în exsudatul vaginal. Pe 1 732 de femei neselecționate în Institutul de Cancer din Milano (1978) s-a procedat la o confruntare între clasa citologică Papanicolaou și trichomonază ; frecvența generală a trichomonazei a fost de 18,2% ; în clasa a III-a, însă, ea a fost triplă, iar în clasele IV și V, caracterizate prin prezența celulelor neoplazice, frecvența a fost mai mult decît dublă ; această corelație este foarte semnificativă pe plan statistic. *Pînă în prezent nu există nici o probă că între trichomonază și clasele IV și V Papanicolaou există un raport cauzal* ; acest fapt este dificil de verificat ; problema este încă departe de a fi elucidată, cancerul de col uterin fiind considerat o boală cu etiologie multifocală (Boeșan, 1984). Cu toate acestea unii autori (De Carneri, 1978), consideră că *tratamentul sistematic al trichomonazei, ar putea fi util, ca măsură de prevenire a cancerului de col uterin.*

4.7. Tratament

Concepțiile despre tratamentul bolii determinate de parazitul Trichomonas vaginalis, au evoluat în strînsă legătură cu cunoștințele noastre despre cauza bolii, simptomatologie, mod de transmitere, cu progresele farmacologiei etc. Un pas gigant făcut în aplicarea unui tratament bun, a fost concepția prezentată în 1957 la Congresul de la Reims de Al. Perju care a arătat că trichomonaza este o maladie a tractului genito-urinar și punerea la punct în 1959 de către Cosar și Julou a metilnitroimidazolului, medicament foarte activ în infestația cu trichomonas.

Scanned with OKEN Scanner

Pînă la descoperirea și aplicarea metronidazolului, tratamentul aplicat era, în general, lung, delicat de condus și nesigur în privința rezultatelor. Aproape fiecare medic care se ocupa de tratamentul acestei boli avea o părere, avea o conduită în tratament. Interesant este faptul că după administrarea unor medicamente cu rezultate „bune" prezentate de specialiști cu nume foarte cunoscute, asistăm la perioade de entuziasm în care se comunicau și se publicau rezultate foarte bune, pentru ca după un timp să se arate că tratamentul cu medicamentul respectiv este nesatisfăcător ; așa s-a întîmplat cu arsenicul pentavalent, cu criogenina, cu trichomicina etc. În plus, este interesant și faptul că există numeroase lucrări în care sînt semnalate rezultate foarte bune cu medicamente care n-au acțiune antitrichomonazică, care nu vindecă trichomonaza ; de exemplu, tratamentul cu fitoncide, tratamentul balnear etc. ; cele mai multe tratamente au dus la ameliorarea temporară a vaginitei.

Dintre acestea voi aminti numai *criogenina* (fenilsemicarbazida) medicament folosit pe scară largă la noi în țară, în tratamentul trichomonazei „cu rezultate foarte bune". Propusă de un grup de medici români (Obstetrica și ginecologia 1953, nr. 2, pag. 48), care au fost de altfel și premiați, s-a folosit în ovule (10 mg pe ovul), 10% în glicerină pentru badijonări, pudră cu lactoză 10 : 100 pentru pulverizări vaginale ; cînd coexistă și o cistită trichomonazică, pe gură 40 mg × 3 pe zi, timp de 4 zile ; sînt raportate rezultate bune în 98% din cazuri.

În Laboratorul Regional Veterinar din Sf. Gheorghe (Ciucă și Mihalache, 1960) s-a determinat sensibilitatea parazitului TV in vitro la numeroase substanțe protistocide și antibiotice, folosite atunci în tratamentul parazitozei, inclusiv a criogeninei. S-au pus în contact substanțele de cercetat în ser fiziologic, între lamă și lamelă sau în eprubete mici de hemoliză, cu conținut vaginal infestat, recoltat prin spălarea vaginului cu ser fiziologic sau cu culturi de paraziți.

Soluția de criogenină 0,25% nu are nici o acțiune asupra parazitului ; această concentrație realizată într-un mediu de cultură lichid nu oprește înmulțirea paraziților. Sub acțiunea soluției saturate de criogenină (care practic nu se poate realiza în biotopul vaginal), mobilitatea paraziților diminuează în primele minute, apoi treptat aceștia își reiau activitatea, mișcarea lor printre cristalele de criogenină, apropiindu-se de cea din ser fiziologic ; imobilizarea paraziților survine după 5–6 ore de contact cu medicamentul. După două ore de imobilizare, transferați pe mediu de cultură, se înmulțesc. Această observație arată că, *practic, criogenina nu are nici o acțiune asupra parazitului, nu are acțiune paraziticidă.*

Metronidazolul

Metronidazolul introdus pentru prima dată în clinică de Durel și Roiron (1959), a dat rezultate bune, considerate de unii autori fantastice.

Metronidazolul (Medroxi-2-etil-1-metil-2-nitro-5-imidazol) este un trichomonacid specific, cu activitate foarte ridicată, distrugînd in vitro paraziții din culturi în 24 de ore, în diluție de 1 : 400 000–1 : 600 000. Acțiunea sa citolitică electivă se exercită asupra sistemelor microgranulare, plasmei fundamentale și corpului parabazal al parazitului.

În administrare per orală se realizează în serul sanguin, urină, plasmă seminală, exsudatele mucoaselor uro-genitale, o concentrație ridicată și

Scanned with OKEN Scanner

rapidă. Se elimină prin urină sub formă de șase produși de metabolizare, care variază cantitativ de la individ la individ : a) metronidazol nemodificat ; b) un produs ciclic de oxidație ; c) glicuronido- și d) glicinoconjugați ; e) un metabolit provenit prin ciclizare între grupul nitro redus și lanțul acidic adiacent, produs deosebit de important, a cărui proprietate liofilică îi dă posibilitatea să pătrundă în ariile avasculare și f) un metabolit – azo dye – provenit din condensarea a două molecule de metronidazol parțial redus.

La noi în țară s-a folosit metronidazolul sub denumirile comerciale de : flagyl (Fabrica „Specia" Franța), metronidazol (Fabrica „Tableta" București), orvagil (Fabrica „Galenica" Iugoslavia), trimex (Fabrica „Pliva" Iugoslavia), Klion (Fabrica „Richter" Ungaria).

Remarcabila activitate terapeutică a medicamentului se explică prin deosebita putere trichomonacidă pe care o conferă urinii și sîngelui bolnavilor. Pe această proprietate majoră a metronidazolului se bazează tratamentul general al bolii, el putînd asigura eradicarea multiplelor focare de infestare, inaccesibile terapeuticii locale. Al doilea avantaj al metronidazolului rezidă în perfecta sa toleranță ; în dozele obișnuite, majoritatea autorilor nu au constatat nici o toxicitate față de funcțiile vitale ale organismului. După administrarea unei doze unice de 1 000 mg metronidazol pe cale orală, se constată o imobilizare a paraziților din exsudatul vaginal după 9 ore și 28 de minute (±11 minute) și o distrugere completă a lor din exsudatul patologic la 12 ore și 51 de minute (±43 minute). Trichomonacidul respectă flora acidofilă vaginal ; bac. Döderlein nu este sensibil la metronidazol ; adăugarea lui în mediu de cultură cu bac. Döderlein nu-i inhibă dezvoltarea nici în concentrație mare de 1 : 300 (antibioticele în general îi inhibă dezvoltarea în concentrații mult mai mici ; aureociclina, de exemplu, în concentrație de 1 pentru 300 000).

Schemele de tratament diferă după experiența celor care le recomandă.

Tratamentul local cu metronidazol dă rezultate capricioase (Durel, 1957). El poate fi aplicat numai ca adjuvant. După majoritatea autorilor aplicarea concomitentă a metronidazolului local, nu aduce nici o ameliorare a rezultatului terapeutic și se consideră contraindicată, deoarece dă o falsă impresie de securitate, eventualii paraziți ascunși în diferite repere putînd produce ulterior autoinfecția. Un grup științific O.M.S. (1978) nu recomandă administrarea metronidazolului și intravaginal. Într-un raport al unui alt grup O.M.S. (1981), care s-a ocupat de maladiile cu transmitere sexuală, se consideră că folosirea preparatelor intravaginal, nu este utilă în trichomonază.

Letucih din Omsk (1985) în scopul reducerii fenomenelor inflamatoare, recomandă asociat tratamentului general și tratament local : băi de șezut cu infuzie de flori de mușețel sau cu permanganat de potasiu 0,02–0,1%, de 2 ori pe zi ; simultan recomandă irigații vaginale sub presiune mică cu aceleași medicamente ; înainte de culcare introducerea în vagin a unui ovul care conține arsenic, acid boric, glucoză, tetraciclină și nistatin în unt de cacao ; recomandă, de asemenea, badijonarea vaginului, a colului și a uretrei cu pulbere cu aceleași medicamente. În stadiul cronic al trichomonazei urogenitale Letucih indică instilații uretrale cu nitrat de argint 0,25–0,5% sau cu protargol 1–2%, la interval de 1–2 zile, în total 8–10 instilații. El recomandă, de asemenea, spălarea canalului glandelor Bartholin cu

Scanned with OKEN Scanner

soluție de osarsol sau albastru de metilen 4%, cu ajutorul unei seringi la care este adaptat un ac bont.

Tratamentul general se face după două scheme : tratament prelungit pe o durată de 3–7 zile și tratament minut, cu o singură doză administrată în timpul unei mese.

Tratamentul de mai multe zile cu metronidazol trebuie făcut cu minimum 14–15 mg/kilocorp/zi, doza administrîndu-se în 2, 3, 4 prize în 24 de ore. Majoritatea autorilor recomandă 750 mg pe zi, timp de 3–4 zile, 500 mg pe zi, 5 zile, 250 mg/zi, 7 zile. Friedrich (1985) raportează rezultate bune cu 2 g metronidazol, 1 g dimineața și unul seara. Datele de laborator arată că doze extrem de mici omoară parazitul dacă sînt administrate mai multe zile. În toate aceste ritmuri de administrare s-au raportat vindecări în 90–99% din cazuri.

Tratamentul cu doză unică de 2 g la adultă „tratament minut" se utilizează din ce în ce mai frecvent, cu aceleași rezultate, foarte bune. La noi în țară Cernea și colab. (1980) tratînd 149 de femei infestate numai cu metronidazol pe cale orală, 2 g în doză unică, raportează 96% vindecări după 3 zile și 100% după 10 zile. Bădănoiu și colab. (1982) tratînd 51 de femei cu metronidazol în doză unică, obține 91,2% vindecări.

Rezultatele sînt impresionante pentru cei care au cunoscut dificultățile considerabile dinaintea acestor tratamente moderne, pentru a obține dispariția trichomonasului, cu tratamente generale și locale asociate.

La simpozionul internațional de trichomonază de la Paris (1978), majoritatea autorilor au insistat asupra „tratamentului minut", subliniindu-i avantajele : 1. ruperea rapidă a lanțului contaminărilor ; 2. existența bolnavilor a căror activitate sexuală este dificil de controlat ; sînt bolnavi înclinați de a nu întrerupe contactele sexuale și singur tratamentul minut poate evita contaminarea partenerilor ; 3. tratamentele perfect sincronizate sînt mai ușor de efectuat prin tratamentul minut. Existența frecventă a purtătorilor asimptomatici, aproape totdeauna bărbați, necesită, deseori, un efort pentru a-i convinge ; aceștia fac uneori tratament incomplet, începîndu-l fără a-l termina ; 4. este mai ușor acceptat de bărbat ; 5. este mai bine tolerat decît tratamentul prelungit ; 6. este mai ieftin.

Vindecarea clinică se obține după 15–30 zile ; cînd semnele clinice persistă după acest interval, cu toată dispariția parazitului, se consideră că vaginita posttrichomanazică este determinată de un alt microorganism.

Metronidazolul respectă flora acidofilă vaginală, după tratament, în 77,9% din cazuri flora vaginală virînd complet la normal. După tratament, o dată cu trichomonasul, dispar și granulocitele. Dacă polinuclearele persistă în număr mare este vorba de o altă vaginită asociată, care necesită propriul său tratament. *Tratarea simultană a partenerului sexual* cu aceeași doză de metronidazol este obligatorie, boala fiind prezentă, aproape totdeauna, la ambii parteneri ; în plus, în practică, prezența parazitului la bărbat este dificil de demonstrat.

La femeia însărcinată, majoritatea autorilor recomandă metronidazolul numai după ce ontogeneza este completă, datorită posibilei acțiuni teratogene. Alți medici mai prudenți prescriu numai tratament local și acesta în a doua jumătate a sarcinii. Începînd cu 10 zile înainte de montă la *șobolani* (masculi și femele) s-a început administrarea metronidazolului în

Scanned with OKEN Scanner

doză de 0,10 g/kg timp de 40–60 de zile. Studiile efectuate pe 14 animale nu au arătat nici o modificare a fecundității, a duratei gestației, a numărului de nou-născuți, a proporției de mort-născuți, nici a mortalității în cursul primelor săptămîni de viață, în comparație cu 12 martori netratați. Nu a fost constatată nici o malformație (Cosar și Julou, 1961). La gravide, majoritatea autorilor consideră că tratamentul trebuie amînat în a doua jumătate a sarcinii, cu toate că în literatură nu s-au publicat malformații la om, după folosirea medicamentului.

Administrarea metronidazolului la *femeile care alăptează* este controversată, el fiind rapid eliminat prin lapte. Dacă simptomele sînt intense se va înceta, temporar, alăptatul, iar laptele va fi extras cu pompa ; la 24–30 de ore după administrarea tratamentului în doză unică se reia alăptatul. De obicei însă, trichomonaza este paucisimptomatică sau asimptomatică la lăuze, datorită sărăciei în glicogen a epiteliului atrofic, modificare ostilă trichomonasului.

Abstinența sexuală nu este recomandată cînd este vorba de un cuplu *tratat simultan* pe cale orală. În cazul unui *tratament succesiv*, cînd partenerii sînt separați, se recomandă abstinență sexuală timp de 24 de ore după administrarea medicamentului.

În general, *testul de control* pe care unele femei îl acceptă cu greutate, se efectuează la 2–5 zile după tratament și al doilea test 6–10 zile mai tîrziu ; este mai bine să fie făcut imediat după menstruație.

Metronidazolul este bine suportat. Tratînd cu metronidazol și flagyl 1 127 bolnavi, Perju (1965) constată la 15,93% *tulburări de toleranță*, care s-au manifestat numai în timpul administrării medicamentului și care în 80–90% din cazuri au avut un aspect benign. La femei tulburările de toleranță au fost cu 4,8% mai frecvente decît la bărbați. Tulburările digestive (greața, arsura) au apărut la circa 30 de minute după priza medicamentului și au fost corectate prin administrarea metronidazolului după mese. Tratamentul a fost excelent suportat de 3 bolnavi cu ulcer duodenal și 12 bolnavi cu hepatită ; s-a produs o redeșteptare a simptomelor la o femeie cu gastrită hiperacidă și la alta cu colită. După 3–7 zile de la terminarea administrării, la 2,2% din bolnave au apărut candidoze acute. Nu au fost bolnavi care să nu suporte tratamentul sau să-l abandoneze. *Tratamentul minut este mai bine tolerat.* Siboulet și colab. (1981) raportează că dintre pacientele care au făcut tratament cu o singură doză de metronidazol 6–10% prezintă *candidoze* posttratament iar dintre cele care au administrat medicamentul 7 zile 26,4%. Micozele vaginale consecutive tratamentului sînt constatate mai frecvent la pacientele care au prezentat o micoză vaginală relativ recentă (de cel mult 6 luni). Asocierea profilactică a unui tratament antifungic local, diminuează considerabil procentul micozelor observate după tratament. *Grețurile* sînt similare ca frecvență după tratamentul minut și cel de 7 zile. *Vărsăturile* se constată la 2% dintre femeile care au luat o singură doză de 2 g și la 1,5% din cele care au primit medicația mai multe zile ; și pacientele care au vomitat imediat după administrarea medicamentului s-au vindecat, acesta fiind foarte repede absorbit și doza minimă eficace în ser fiind scăzută. Pardes și Hawkins (1973) constată că și atunci cînd metronidazolul este prezent în cantități foarte mici în exsudatul vaginal determină dispariția parazitului.

Scanned with OKEN Scanner

Posibilitatea unui efect cancerigen al nitroimidazolilor antitrichomonazice suscită în prezent un interes crescut, dar problema nu a fost elucidată.

Tratamente în doze zilnice extrem de ridicate la *hamster*, în tot timpul vieții nu au nici o acțiune. Zece *șobolani* în jur de 150 g au primit 25 și 50 mg/kg/zi de metronidazol timp de 30 de zile ; s-au dezvoltat la fel ca cei din lotul martor. Examenele hematologice, biologice (sistemul hepato-renal) și histologice (ficat, rinichi, plămîn, inimă, stomac, intestin, pancreas, splină, tiroidă, suprarenală și nevrax) au indicat rezultate indentice la animalele tratate și la cele din lotul martor (Cosar și Julou, 1961). La *cîinii* cărora s-a administrat în același interval de timp 25, 50 și 100 mg/kg/zi, per os, nu s-a constatat nici o modificare în greutatea animalelor, nici în cursul examenelor hematologice, biologice și histologice. Unii autori totuși constată o frecvență crescută a tumorilor maligne spontane la unele rozătoare, după administrare de metronidazol în cantitate foarte mare ; acest fapt se constată numai la speciile de animale la care neoplasmele au o incidență naturală de 18–20%. Nitroimidazolele antitrichomonazice sînt, de asemenea, mutagene la microorganismele care posedă nitroreductază ; la Klebsiella pneumoniae, de exemplu, crescută într-un mediu la care s-a adăugat metronidazol, numărul de mutații a crescut de 3–7 ori, față de rata mutațiilor spontane. Transpunerea acestor date la om este discutabilă.

Epidemiologia nu ne dă nici o indicație asupra unei eventuale măriri a frecvenței cancerului, la populația umană, tratată cu metronidazol sau alte nitroimidazole (Comitet O.M.S., 1981).

Experiențele și observațiile efectuate au determinat ca „Food and Drug Administration" din S.U.A. să concluzioneze în 1976 că *riscul eventual pentru om este minim.*

Cercetările efectuate au descoperit noi medicamente, aparținînd altor categorii chimice, fără inconvenientele nitroimidazolului, care, se pare că vor putea fi lansate pe piață în anul 1986. În prezent nu există altă alternativă decît aceea de a folosi derivații nitroimidazolici. Din punct de vedere toxicologic, preparatele de nitroimidazol sînt medicamente relativ sigure ; folosirea unei doze obișnuit indicată în tratamentul infecției prin protozoare (în total, minimum 2 g în trichomonază și maximum 30 g în 12 zile, în cazuri grave de ambiază) nu ridică probleme particulare.

La un număr dintre femeile tratate, după cîteva săptămîni sau luni reapare vaginita. Aceasta este datorită unei *reinfestări* (reîmbolnăvire după un contact cu un partener infestat) sau a unei *recidive* (revenirea simptomelor, boala nefiind vindecată complet).

De cele mai multe ori, insuccesele tratamentului se datoresc reinfestației (reinfecției) sau recontaminării de origine maritală sau extramaritală. Cînd tratamentele s-au făcut numai femeilor bolnave reinfestațiile au apărut în decurs de 3 luni la 7% (Davey), 14,7% (Willcox), 17% (Nicol), 19,8% (Watt), în timp ce tratamentul făcut sincron ambilor parteneri, a dus la vindecare controlată 3–12 luni, la 96% (Williams, Roenike) și 100% (Bauer, Bedoya, Teo, Presler, Sicat etc.). În decurs de 4 ani, din 659 de bolnavi tratați cu flagyl s-au reinfestat 13,33% cînd ambii parteneri au făcut tratament și 82,35% cînd a fost tratată numai femeia.

Scanned with OKEN Scanner

Lipsa răspunsului terapeutic, recidiva, se poate datora : folosirii unei cantități prea mici de metronidazol, efectuării exclusiv a unui tratament local (se produce o autoinfestație cu paraziți proveniți din uretră, vezica urinară, endocervix, refugii care nu pot fi asanate cu procedee terapeutice locale), datorită unei slabe absorbții intestinale a medicamentului, datorită inactivării drogului de bacteriile sau ciupercile intestinale sau vaginale, datorită unei suşe de parazit rezistent la metronidazol. Probabilitatea ca să existe suşe de *TV rezistente la nitroimidazol* a făcut obiectul a multiple investigații, dar numai relativ recent (Thurner și colab., 1978), s-au izolat suşe rezistente, în cazurile tratate fără succes cu metronidazol.

Friedrich (1985) consideră că aceste tulpini sînt relativ rezistente, mai puțin sensibile la metronidazol. În aceste cazuri recomandă administrarea unor doze mai mari, pe o perioadă lungă de timp, de exemplu, 1 g de 2 ori pe zi, timp de 7 zile.

Unii autori (Rein, 1981 ; Friedrich, 1985), recomandă ca terapie adjuvantă clotrimazol vaginal, cremă sau comprimate vaginale ; acest imidazol topic, din aceeași familie cu metronidazolul acționează în același fel.

Ca urmare a rezultatelor strălucite ale metronidazolului, *au apărut medicamente cu formule vecine, cu activitate asemănătoare in vitro și in vivo.* În prezent în S.U.A. metronidazolul este singura medicație antitrichomonazică acceptată (Fleury, 1984 ; Cave, 1983).

Raportul grupului științific O.M.S. (1981) consideră că nitroimidazolele au efecte farmaceutice și secundare variabile dar nici un produs nu este superior celuilalt și că nu dispunem în prezent de date suficiente, pentru a afirma că nitroimidazoalele antitrichomonazice, sînt diferite din punct de vedere mutagen și teratogen.

Tinidazolul

După 1970 apare un nou preparat sintetic de nitroimidazol, Tinidazolul cu formula chimică : 1-(2-(etil-sulfonil)-etil)-2-metil-5-nitroimidazol, după unii autori de 4–16 ori mai activ decît metronidazolul (Monro, 1974 ; Csonka 1979) ; el face parte din *a doua generație de derivați antitrichomonazici.* Tinidazolul este absorbit rapid și aproape în totalitate prin intestin, nivelul seric maxim fiind atins după 6–11 ore (Bedoya, 1974). După o singură doză de 2 g, administrată la om per os, concentrația tinidazolului în ser este de 4,2 μg/ml, mai crescută decît cea constatată după o doză unică de 2 g de metronidazol (0,9 μg/ml). După 72 de ore, valoarea tinidazolului este de 1,3 μg/ml ; la acest interval de timp metronidazolul nu mai poate fi detectat (Monro, 1974). Medicamentul se elimină lent, timpul biologic de înjumătățire fiind de 12–16 ore. Tinidazolul traversează bariera placentară și este prezent în laptele matern, motiv pentru care este contraindicat, de către unii autori, în primul trimestru de sarcină și lăuzelor care alăptează (Ali, 1975).

Toxicitatea tinidazolului este extrem de mică. Administrarea în timp îndelungat a 200 mg/kilocorp la șobolan, a 150 mg/kilocorp la cîine și 300 mg/kilocorp la maimuță, nu a avut nici un efect toxic. DL_{50} la șoarece este de 3 600 mg/kilocorp (Schmör, 1974).

Produsul comercial se prezintă ca o substanță solidă, cristalină, de culoare galben-pal, conține 500 mg tinidazol pe tabletă, cutia conținînd doza totală de 2 g ; 150 mg pe tabletă, cutia cu 14 cpr conținînd 2 100 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Cel mai obișnuit tratament este cel în doză unică, mai rar administrîndu-se tinidazolul în doză fracționată.

Cu 2 g tinidazol, în doză unică, administrat în timpul unei mese, autorii raportează rezultate foarte bune : Schmör (Austria) obține rezultate bune în 98% din cazuri ; Dellenbach și Müller (Franța) în 97% ; Quartararo și Fiorino (Italia) în 95,4% ; Wallin (Suedia) în 96% ; Weidenbach (Germania) în 95% ; Bedoya (Spania) în 93% ; Schellen (Olanda) în 94% ; Milek (Elveția) în 94% ; Swars (Belgia) în 95% ; Karageosov (Bulgaria) 100% ; Polinan (Coreea) în 100% ; Rosenann (Africa de Sud) în 90% ; Aimakhu (Nigeria) în 96% din cazuri.

Rezultatele tratamentului „minut" sînt asemănătoare cu cele obținute prin tratament prelungit cu 2 100 mg tinidazol dat timp de 7 zile în doză de 150 mg de două ori pe zi, cu care s-au obținut vindecări în 95% (Torsgren, 1978 și 96% (Sawyer, 1976) din cazuri. Tratamentul „minut" cu doze mai mici de tinidazol a dat rezultate mai slabe. Milek și colab. cu o doză unică de 1 500 mg obține 83,7% vindecări, cu 1 600 mg — 88%, cu 1 800 mg— 92,4%, iar cu 2 g—93,5% ; Liecht (1975) obține vindecări la 79% din bolnavele tratate cu o doză unică de 1 500 mg tinidazol. Aceste fapte sugerează că administrarea a 2 g, constituie doza optimă în tratamentul „minut" al trichomonazei. Colorarea urinei este consecința excreției tinidazolului. Examenele de urină efectuate de unii autori au relevat o funcție urinară normală și absența de pigmenți în urină. Efectele secundare sînt mai reduse și de intensitate mai mică decît cele constatate la bolnavii tratați cu 2 g metronidazol în doză unică. Meidenbach și Leise observă efecte secundare la 18% din bolnavii tratați cu tinidazol și la 57% din cei tratați cu metronidazol, iar Polinan raportează efecte secundare la 21% din bolnavii tratați cu tinidazol și la 48% din cei tratați cu metronidazol. La bărbați efectele secundare sînt extrem de rar observate. Dacă adăugăm efectul mutagenic marcat al metronidazolului, care face să crească rata mutațiilor spontane la *Klebsiella pneumoniae* de 3 și 7 ori și faptul că, adăugat în hrana șoarecilor de către Rustia (1972) a indus la 0,06% tumori pulmonare — metabolismul metronidazolului la șoarece este similară cu cel de la om (Stambough, 1968) — rezultă că tinidazolul este de preferat.

Sîrbu, Feldstein, Ciucă (1980) raportează rezultatele tratamentului la 30 de bolnave, cărora li s-a administrat 2 g Fasigyn (denumirea comercială a tinidazolului produs de fabrica Pfitzer) în doză unică, în timpul unei mese. La cele 24 paciente căsătorite s-a indicat același tratament soților. Nu a fost indicat nici un alt tratament concomitent ; local nu s-a administrat nici o medicație.

S-au urmărit trei aspecte : acțiunea trichomonacidă a drogului, eficacitatea clinică și toleranța clinică și biologică.

1. *Acțiunea „tratamentului minut" sau a „tratamentului fulger" asupra parazitului* a fost foarte bună. La examenul microbiocenotic efectuat la 7 zile după tratament s-a constatat absența parazitului la 29 femei (96,6%). În singurul caz în care s-au observat paraziți în colpoecosistem, la o femeie de 23 de ani, necăsătorită, aceștia erau rari, iar bolnava nu prezenta vaginită. La examenul parazitologic efectuat la 6 săptămîni, s-au constatat paraziți la încă o femeie necăsătorită ; la aceasta, anamneza ne-a indicat că este o reinfestare. În toate cazurile, cu excepția celui menționat după tratament, frotiul a fost clar, fără reacții inflamatoare, în biotopul vaginal pre-

Scanned with OKEN Scanner

dominînd bacilii Döderlein. La bolnava la care înainte de tratament am constatat o candidoză asociată trichomonazei, printre bacilii lactici s-au menținut levurile și pseudofilamentele, fără ca micoza să se manifeste clinic.

2. *Vindecarea clinică* a fost, în toate cazurile, rapidă și foarte evidentă, în special la pacientele care, la examenul clinic făcut înainte de tratament, au prezentat o infecție vaginală marcată. Leucoreea, usturimile și pruritul vaginal au diminuat în primele 48 de ore și au dispărut complet după 3–4 zile. Examenul citobiocenotic al exsudatului vaginal arată că modificările produse în colpoecosistem de către tinidazol, creează condiții ecologice favorabile dezvoltării bacililor lactici. În locul parazitocenozei, la care se adaugă ca subasociație coci, și bacili gramnegativi, în ecosistemul vaginal apar ca floră dominantă bacili lactici. Spre deosebire de metronidazol, care creează în microecosistemul vaginal condiții abiotice, favorabile dezvoltării ciupercilor, după tratamentul cu Fasygin nu am observat în nici un caz apariția elementelor candidozice. Mai mult, clinic nu am constatat apariția unei candidoze nici la bolnavele la care înainte de tratament am constatat în exsudatul vaginal levuri și pseudofilamente, fapt ce sugerează că, în biotopul vaginal, tinidazolul are o acțiune limitantă pentru ciuperci (Din 123 de femei cu trichomonază tratate de Karagersov (1976) cu Fasygin, 13 prezentau și Candida albicans ; la toate s-a vindecat și candidoza). La examenul colpoecosistemului făcut după 7 și 40 de zile, vaginul a fost curat, cu exsudat minim, exceptînd cazul de reinfestare menționat, care după 6 săptămîni prezenta o vulvo-vaginită.

3. *Toleranța clinică și biologică. Toleranța clinică* a fost bună la cei 54 de pacienți (30 femei și 24 bărbați) tratați cu 2 g tinidazol în doză unică. Efecte secundare de intensitate mică s-au constatat la 3 bolnave ; o pacientă a prezentat grețuri și diaree, care a doua zi au dispărut ; o bolnavă a prezentat timp de 2 zile cefalee, ușoare vertije și oboseală, iar o bolnavă prezenta urina de culoare închisă și oboseală. Toate aceste simptome au dispărut fără tratament. Nici unul dintre bărbați nu a prezentat efecte secundare. *Toleranța biologică* a tinidazolului a fost foarte bună, neobservîndu-se nici o modificare în hemoleucograme după tratament. Quartararo și Fiorini (1976) efectuînd bolnavilor, în afară de hemoleucogramă și transaminaza, glicemia, ureea și examenul de urină, nu au observat nici o modificare la 7 zile după tratament cu 2 g tinidazol în doză unică. H. Swarz (1947) nu constată nici o modificare a probelor hepatice după acest tratament aplicat la 25 paciente. Mai mult, Karagersov (1976) la 8 din 123 de paciente tratate, constată dispariția proteinuriei și a sedimentului urinar patologic.

În caz de eșec clinic sau bacteriologic după administrarea unei doze unice de tinidazol, Bedoya (1978) indică repetarea imediată a unei doze identice. El consideră recidive după tratamentul minut cu tinidazol, numai acelea la care trichomonasul se constată în vagin după cel mult 7–8 zile ; apariția parazitului la peste 2 săptămîni de la tratament este considerată reinfestare. Bedoya recomandă repetarea tratamentului o dată pe lună, două luni consecutiv, chiar dacă rezultatele clinice și bacteriologice imediate sînt bune. *Datele obținute de noi, în concordanță cu cele din literatură, duc la concluzia că, dintre medicamentele folosite în prezent, tinidazolul este cel mai activ drog trichomonacid, cu efecte secundare clinice reduse și biologice inexistente. Administrarea tinidazolului în tratamentul minut este o*

Scanned with OKEN Scanner

metodă superioară celor precedente prin durata scurtă, atitudinea psihologică favorabilă a pacientelor, tratament simultan al partenerului ușor acceptat, efecte secundare reduse.

Ornidazolul

Din punct de veder chimic este, ca toți compușii moderni antitrichomonazici, nitroimidazol (cloro-3, hidroxi-2, propil, 1 metil-2 nitro-5 imidazol). Este comercializat în drajeuri a 250 mg.

Se administrează în doză unică de 750 mg, 1 sau 2 grame. Alți autori administrează 1 g/zi timp de 5 zile sau 1,5 g/zi, 2 zile. Se raportează vindecări de 95–100% din bolnavi. În cazurile tratate se constată dispariția totală a semnelor clinice și a florei microbiene asociate la 97%.

Tratamentul sincron al partenerului este obligatoriu.

Efectele secundare descrise sînt minime : grețuri, senzație de vertij, instabilitate, simptome care dispar rapid după tratament.

Ca în toate cazurile de maladii transmisibile sexual bolnavii sînt sfătuiți să nu consume alcool în timpul tratamentului și 24 de ore după.

În caz de eșec, clinic sau bacteriologic, se indică repetarea tratamentului.

Naxogynul

Este derivat de nitroimidazol, comercializat în drajeuri de 1 000 mg. Se folosește cu rezultate bune în tratamentul minut – 2 g la sfîrșitul mesei de seară. Unii autori (Bohbot, 1978) recomandă o nouă priză de 2 drajeuri Naxogyn 1 000, la 25–35 de zile după primul tratament, chiar dacă bolnava este vindecată clinic și bacteriologic. În caz de eșec bacteriologic imediat se repetă doza de Naxogyn 1 000×2. Se înregistrează 8% eșecuri după prima cură și 4% după repetarea ei. După a treia cură, s-a obținut o vindecare aproape de 100%.

Se recomandă evitarea băuturilor alcoolice în seara tratamentului și două zile după.

Este un medicament care corespunde tuturor exigențelor actuale ; este foarte bine tolerat.

Secnidazolul

Este un nitroimidazol cu o activitate trichomonacidă importantă ; timpul biologic de înjumătățire la femeie este de 14,3±1,3 ore, mai prelungit decît al metronidazolului (7,3 ore) și al tinidazolului (11,7±1 oră).

Se administrează 4 cpr. a 500 mg secnidazol într-o singură priză, în timpul mesei de seară, vindecînd 96,2% dintre bolnave (Catalan, 1978).

Este foarte bine tolerat.

Nitrofuratelul

Apărut la începutul anului 1960, nitrofuratelul pare a fi o soluție pentru unele probleme terapeutice ale trichomonazei genito-urinare. De la apariție, numeroase lucrări au confirmat speranțele puse în acest derivat furonic-metil mercadon, cu o triplă activitate : antibacteriană pentru germenii Gram pozitivi și mai intensă asupra celor Gram negativi, anticandidozică și antitrichomonazică.

În comerț se găsește sub formă de comprimate a 250 mg.

Nitrofuratelul dă rezultate excelente în infecțiile genito-urinare, cu colibacili, proteus, enterobacterii, stafilococ. Acțiunea sa asupra candidelor este

Scanned with OKEN Scanner

satisfăcătoare, procentajul vindecării, după o cură prelungită de 7–10 zile (per os, local sau mixt), variind, după autori, între 50 și 70%. Activitatea lui cea mai interesantă rămîne cea antitrichomonazică.

Se administrează, de preferință, în priză unică de 2 g (8 comprimate), la sfîrșitul mesei de seară. Unii autori (Vindeau și colab., 1976) recomandă repetarea acestei cure trei luni consecutiv. Eficacitatea tratamentului apreciată după dispariția semnelor clinice și a parazitului, a 8-a zi și la o lună după administrarea medicamentului, a fost bună la 91% dintre bărbați și 90% dintre femei. Unii autori recomandă administrarea a 2 cure de cîte 2 g, la 24 de ore interval, cu rezultate bacteriologice și clinice bune, la 94% dintre bărbați și 92% din femei.

Prezintă inocuitate aproape totală.

Tratamentul cu nitrofuratel evită, datorită activității antibacteriene, vaginita posttrichomonazică și datorită activității antifungice apariția candidelor posttratament.

4.7.1. Tratamentul balnear

În trecut, în arsenalul terapeutic al trichomonazei, un loc important il ocupa tratamentul balnear ; Pasinov (1953), de exemplu, raportează vindecări în proporție de 100% aplicînd tratament vaginal cu nămol la 98 de bolnave, iar Haimovici, Ciucă, Bercovici (1961) raportează *rezultate clinice bune* imediate la 65% din 80 de bolnave tratate în stațiunile Eforie și Bazna ; după prima menstruație se pune în evidență parazitul la majoritatea pacientelor. Pricop și colab. (1984) raportează vindecări de 100% la pacientele cu trichomonază uro-genitală prin tratament cu ovule, cu nămol de Nicolina !

A fost cercetată *acțiunea unor ape minerale și nămoluri din țara noastră asupra parazitului Trichomonas vaginalis* (Haimovici, Ciucă, Mihalache, 1961).

S-a determinat acțiunea filtratului de nămol și a apelor minerale asupra trichomonasului, punînd în contact între lamă și lamelă o picătură din conținutul vaginal infectat cu o picătură din filtratul sau apa de cercetat sau punînd în contact în eprubete de hemoliză a 1 ml, conținut vaginal cu 1 ml filtrat sau apă minerală. Cercetarea s-a efectuat pe paraziți recoltați de la bolnave, prin spălarea vaginului cu 5–10 ml ser fiziologic steril și pe paraziți din culturi efectuate pe mediul Petrovski.

S-au urmărit modificările formei, vitezei de deplasare, felul mișcărilor și timpul de imobilizare al protozoarului, pus în contact cu factorii de cercetat. Pentru evidențierea modificărilor morfologice, s-au colorat frotiurile prin metoda May-Grünwald-Giemsa. În scopul verificării viabilității parazitului imobilizat (în contact cu factorii experimentați) s-au executat însămînțări pe mediul Petrovski și colorații vitale cu albastru de metilen 1‰ în soluție apoasă.

După acțiunea in vitro asupra parazitului, am *împărțit apele minerale în trei categorii :* ape care stimulează viabilitatea parazitului, ape fără acțiune asupra lui și ape cu aparentă acțiune paraziticidă.

Scanned with OKEN Scanner

Ape care stimulează viabilitatea parazitului, în care acesta trăiește și se mișcă peste 120 de ore, fiind mult mai mobil decît în ser fiziologic (în care parazitul devine imobil în 75±6 ore) și decît în apa de robinet (care imobilizează trichomonasul în 25–30 de minute). Teoretic, dacă în această apă fac baie mai multe femei, dintre care unele infectate, este posibilă contaminarea ; practic, riscul este minim. Din această categorie face parte apa sulfuroasă-clorurată sodică de Govora și apa sulfuroasă-clorurată-calcică de Herculane.

Ape fără acțiune asupra parazitului ca apa de Bazna iodată-bromurată-clorurată sodică și distilatul de nămol ; în acestea parazitul se comportă ca în ser fiziologic.

Ape cu aparentă acțiune paraziticidă din care fac parte : filtratul de nămol sapropelic (Techirghiol) și de turbă (Poiana Stampei și Vatra Dornei), apa iodată-clorurată sodică (de Govora) apa cloruro-sodică (Techirghiol) și apa clorurată sodică de Sovata (Lacul Ursu) (fig. 4.6). Supuși acțiunii acestor factori, paraziții devin imobili, în majoritatea cazurilor după 1–3 minute ; se ratatinează luînd formă de stafidă sau de prună afumată. După ce paraziții devin imobili, dacă se adaugă în eprubetă apă distilată, care diluează filtratul de nămol sau de apă minerală, paraziții își reiau forma și mișcările. Chiar dacă contactul (in vitro) cu factorii cercetați este prelungit 9–11 ore, paraziții însămînțați, după acest interval, pe mediu de cultură, se înmulțesc.

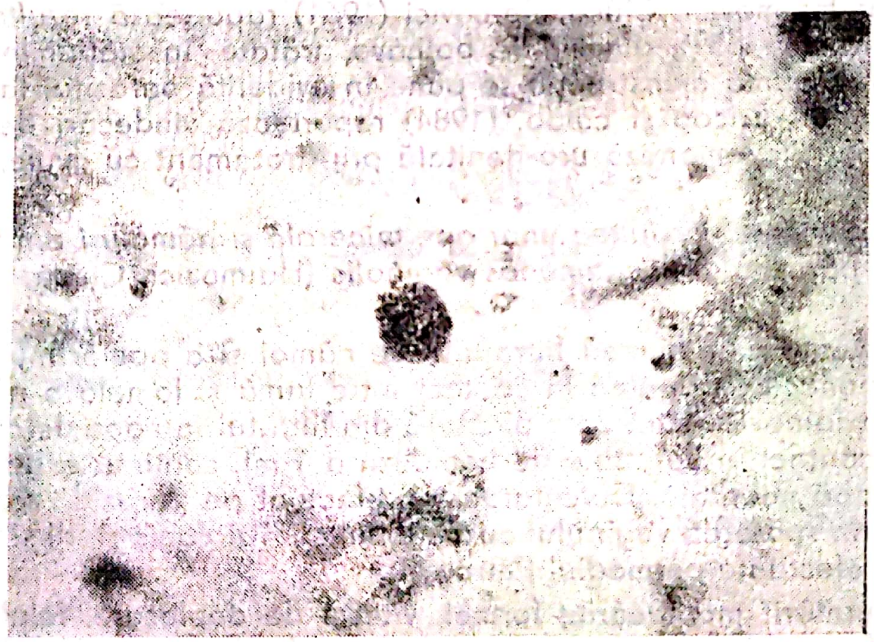


Fig. 4.6. – Parazit sub acțiunea apei din lacul Ursu (Sovata).

Cercetarea duce la concluzia că apele minerale din stațiunile noastre balneare nu au acțiune asupra trichomonasului. Rezultatele bune raportate de mulți autori le atribuim neurmăririi cazurilor în timp.

Printre tratamentele balneare aplicate femeilor cu trichomonază, *irigațiile vaginale cu ape minerale la temperaturi de 38–40° și tampoanele vaginale la 42–48°*, ocupă un loc important.

Scanned with OKEN Scanner

În scopul cercetării *acțiunii factorului termic asupra trichomonasului*, s-au încălzit filtratele de nămol și apele minerale la temperaturi între 40 și 65° și s-a observat acțiunea acestora asupra parazitului, punînd în contact în eprubete de hemoliză 1 ml conținut vaginal (recoltat prin spălarea vaginului femeilor cu trichomonază) cu 1 ml din factorul de cercetat, la temperatura dorită (Ciucă și Mihalache, 1961). După ce au stat în contact 10–30 de minute, s-a observat flagelatul la microscop și conținutul eprubetei a fost însămînțat pe mediul Petrovski. S-a constatat că factorii experimentați au acțiune paraziticidă numai peste 47–48°.

Din cercetările efectuate privind efectul temperaturii asupra parazitului, rezultă că utilizarea irigațiilor vaginale cu ape minerale și a tampoanelor de nămol, încălzite la temperaturile obișnuit folosite în stațiunile balneare, nu duc la asanarea vaginului.

Pentru a aprecia acțiunea nămolului și a apelor minerale asupra vaginitei trichomonazice, s-au tratat în stațiunile Eforie și-Bazna (Haimovici I., Ciucă Tr., Bârloiu R. și colab., 1961) 50 de bolnave cu trichomonază. S-au efectuat irigații vaginale cu 2–3 litri apă minerală la 38–40°, alternativ cu tampoane de nămol la 42–45–48°.

Leucoreea caracteristică, senzația de iritație sau de arsură dispar în 70% din cazuri, leziunile nespecifice de vaginită congestivă dispar la 64% dintre bolnave ; epiteliul apare de aspect normal după 5–6 aplicații vaginale de nămol. La examenul colposcopic zonele de colpită în focar și micile pete punctiforme de colpită difuză, observate pe mucoasa vaginală și exocervicală înainte de tratament, dispar în majoritatea cazurilor.

În ciuda acestor ameliorări obiective și subiective examenele microbiologice indică prezența parazitului. După întreruperea tratamentului, în special după primele menstre, simptomatologia apare parțial și cu un caracter mai atenuat.

În concluzie, prin tratament balnear nu se poate asana vaginul în trichomonaza uro-genitală.

4.8. Imunitatea în trichomonază

Primele aspecte ale imunității în infestația cu TV sînt semnalate de Riedmüller (1928) care evidențiază existența de anticorpi specifici în această boală ; Takumura (1935) constată anticorpi aglutinanți specifici la iepurele de casă imunizat, prin injectarea intravenoasă de culturi omorîte de TV, Wendelsberger (1936) obține reacții de fixare a complementului diferite pentru TV și T. intestinalis iar Aburel și colab. (1963) evidențiază prezența anticorpilor specifici în organismul femeilor infestate prin intradermoreacție, în 82% din cazuri.

În prezent se admite că nu este încă certă existența unei imunități generale, active față de infestația cu T. vaginalis și că organismul uman reacționează în invazia parazitară prin formarea de anticorpi, care, dacă nu pot opri multiplicarea parazitului, pot fi puși în evidență în procente din ce în ce mai ridicate, prin perfecționarea metodelor serologice.

Scanned with OKEN Scanner

Proprietățile imunogene locale ale vaginului au fost evidențiate de unii cercetători. Cercetări mai vechi (Andrews și Miller, 1938) au arătat o tendință spontană, la unele animale de a elimina din vagin Trichomonas foetus, într-un interval de 3–4 săptămîni pînă la 2–3 luni. Filoret (1939) căutînd să explice natura acestei „intoleranțe" a vaginului în fața reinfecției cu T. foetus, evidențiază prezența unor anticorpi specifici în biotop „vagino-aglutinine". Ockers și colab. (1978) examinînd exsudatul vaginal la 29 de femei infestate și la 19 sănătoase constată prezența de anticorpi în exsudatul vaginal la 76% din bolnave și la 42% din cele sănătoase ; în ambele loturi cantitatea de anticorpi era mică ; autorii nu au avut nici o explicație pentru prezența anticorpilor în exsudatul vaginal al femeilor neinfestate. La bolnavele cu vulvo-vaginită trichomonazică, Voiculescu și colab. (1984) prin imunodifuzie radială față de serul standard anti-IgA, constată o creștere marcată a imunoglobulinelor în biotop, fapt ce scoate în evidență imunoreactivitatea locală în trichomonază. Nu este clar dacă producerea anticorpilor locali au efect asupra evoluției infecției, cu toate că lucrările lui Ockers (1978) sugerează că există o corelație între numărul mic de microorganisme și producerea anticorpilor locali. Panaitescu (1968) constată în unele cazuri o tendință de debarasare spontană a biotopului de paraziți.

Efectul anticorpilor asupra paraziților. Prin inocularea intraperitoneală de culturi pure de paraziți la șoareci albi (Teras, 1955 ; Roigas, 1961), se produce o reacție peritoneală generalizată. Injectarea repetată de microorganisme înainte de administrarea intraperitoneală, la șoareci și șobolani, produce un modest titru de anticorpi, care protejează animalele împotriva infecției peritoneale ; nu a fost găsită nici o corelație între titrul de aglutinare din serul animalelor și efectul protector.

Mulți autori au încercat să folosească intradermoreacția pentru diagnosticul trichomonazei (Aburel, 1963 ; Jaakmees, 1966) ; în prezent aceste teste nu sînt mai bune decît procedeele diagnostice de rutină.

Cercetîndu-se efectul exsudatului vaginal care conține anticorpi antitrichomonazici asupra motilității, viabilității și asupra abilității parazitului de a adera la celulele epiteliale nu s-a constatat nici un efect semnificativ (Ockers, 1978). Robertson (1963) crede că la vacile infectate cu T. foetus, există anticorpi locali, care produc un „self-tratament". Cu toate acestea cantitatea crescută de serum-aglutinine, care apar intravaginal în mod natural sau ca urmare a imunizării în infecția recentă, nu protejează animalele împotriva infecțiilor ulterioare cu T. foetus.

Răspunsul slab imunologic este foarte probabil legat de modul de interacțiune dintre parazit și gazdă, neexistînd nici invazie tisulară, nici liberarea de produse toxice sau antigenice (Raport grup științific O.M.S. 1978).

4.9. Formele rotunde de Trichomonas vaginalis

Forma rotundă a parazitului Trichomonas vaginalis este caracterizată prin : forma rotundă, mai rar ovoidă, excepțional polilobată ; dimensiunile între 10 și 15 μ o situează între globul roșu și polinucleare, dar există și forme rotunde mai mici sau mai mari ; absența totală a flagelilor și a

Scanned with OKEN Scanner

membranei ondulate ; existența unui halo clar perinuclear, care îl distinge net de polinuclearele învecinate (fig. 4.7 și 4.8) la un pol prezintă mișcări vibratile, a căror caracteristică esențială este că sînt intracitoplasmatice, la celălalt pol al citoplasmei constatîndu-se nucleul, în general mic, uneori polilobat ; adesea prezintă mișcări de rotație în jurul lor ; unele forme sînt parțial sau complet vacuolizate. La microscop cu obiectivul 10, celulele

Fig. 4.7. — Formă rotundă de Trichomonas vaginalis.

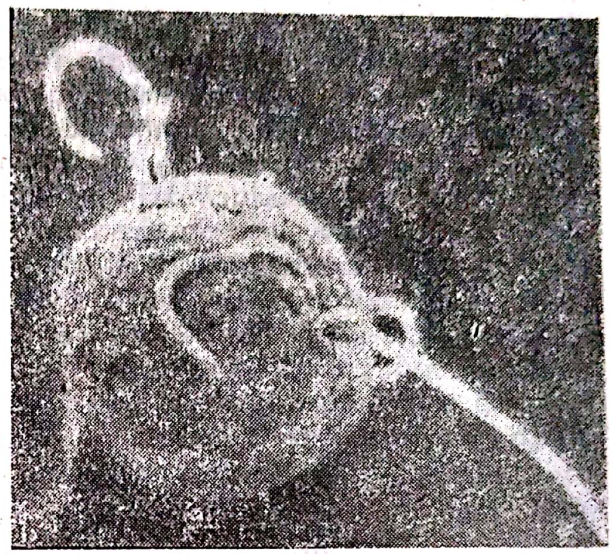


Fig. 4.8. — Formă rotundă de Trichomonas vaginalis, la microscopul electronic.

rotunde se pot confunda cu granulocitele ; pentru identificarea granulațiilor mobile, agitate, mișcătoare, este necesar obiectivul 40, variind punerea la punct cu viza micrometrică.

În prezența simptomatologiei clasice, examenul microscopic relevă TV flagelați, aceștia fiind uneori asociați cu forme rotunde în număr mic. Mai frecvent am observat forme rotunde la pacientele care au făcut diferite tratamente, la femei care folosesc ovule anticoncepționale, la bărbați infestați.

Asupra formelor rotunde de Trichomonas vaginalis se poartă discuții din anul 1910, cînd Bensen descrie diferite faze de formare a „chistului", în cursul cărora a observat protoplasma condensîndu-se, nucleii retractîndu-se, flagelii și axostilul dispărînd progresiv, în timp ce se constituie peretele chistului. Bland (1932), Pawell (1936), Wenrich (1938) și Weiner (1943), deoarece nu reușesc să obțină culturi din aceste forme, preferă termenul de pseudochist. Hoare (1957) neagă existența chisturilor de Trichomonas vaginalis. Terminologia modernă, ocupîndu-se de formele de rezistență ale parazitului, numește formele rotunde ringercörper (autorii germani), „corpusculi trichomonazici" (Skinoznka), „globuli polari" (Sorel) sau „forme vegetative" (Olivelli, Bocci).

Numeroși autori, care s-au ocupat de formele rotunde de Trichomonas vaginalis, le-au atribuit o importanță biologică diferită. Acești autori se împart în două grupe : cei care admit că sînt forme biologice de rezistență și cei care susțin că sînt forme muribunde, pe cale de degenerare. Primii

Scanned with OKEN Scanner

autori care susțin primul punct de vedere sînt Kuczynski (1914) și Burg (1917) iar discuția a început în 1933 cînd independent, Whitte și Wemrich consideră paraziții rotunzi forme pe cale de degenerare.

Diferențele de vederi ne-au determinat (Ciucă, Mihalache, 1972) să cercetăm acest aspect, pentru a contribui la elucidarea acestei probleme, foarte importante și destul de controversate. În această idee am efectuat o serie de observații asupra formelor rotunde de Trichomonas vaginalis, scopul studiului fiind de a stabili *rolul biologic al formelor rotunde*, imobile, aflagelate.

Am obținut forme rotunde de TV prin recoltarea paraziților de la femei în tratament, din aparatul urinar al bolnavelor, din culturi vechi de TV și prin tratarea paraziților *in vitro* cu medicamente care determină rotunjirea (criogenină 1%, rivanol 2‰, neosalvarsan 5%, aureociclină soluție saturată). Marconi, introducînd TV în vaginul de șoarece, obține după 24 de ore forme rotunde, imobile, pe care le socotește paraziți închistați, forme de rezistență. Introducînd paraziți în vaginul cobăițelor, Ciucă și Mihalache (1961) izolează după 24 de ore din vaginul a 7 cobăițe paraziți rotunzi, care, însămînțați pe mediu de cultură, nu s-au înmulțit. După colorarea preparatului proaspăt cu albastru de metilen 1‰ în soluție apoasă, am constatat însă, că toți paraziții se colorează în albastru-violet, fapt care arată că aceștia sînt morți, că parazitul nu poate trăi în vaginul cobăițelor.

1. În primul grup de experiențe am cercetat capacitatea de reproducere a formelor rotunde prin introducerea lor în mediul de cultură.

2. Al doilea grup de experiențe a constat în observarea comportării formelor rotunde la frig și la raze ultraviolete, în comparație cu formele ovalare.

3. În al treilea grup de experiențe s-a determinat sensibilitatea paraziților rotunzi la diverse medicamente, comparativ cu a celor alungiți. În acest scop am utilizat medicamente, în soluție apoasă, care *in vitro* au o acțiune paraziticidă fără a modifica forma parazitului, ca tetragin 5%, soluție Lugol, sublimat 1‰, chinină 5‰, hostaciclină în soluție saturată.

Tehnica folosită în cele peste 300 de determinări efectuate a fost următoarea : într-o eprubetă de hemoliză s-au pus 1 ml din preparatul cu paraziți rotunzi în soluție clorurosodică-izotonă, în contact cu 1 ml dintr-o soluție medicamentoasă, iar în altă eprubetă s-au introdus, împreună cu același medicament, forme alungite de TV, în scopul de a vedea diferența lor de comportament.

După agitarea ușoară a conținutului, ținîndu-se eprubeta la temperatura camerei, s-au controlat la diverse intervale modificările morfologice și mobilitatea paraziților din eprubete, pînă ce aceștia deveneau imobili. După imobilizarea tuturor paraziților din eprubetă, s-au făcut însămînțări pe mediul Petrovski, în scopul de a vedea dacă paraziții se mai înmulțesc și s-a colorat lama pe preparatul proaspăt cu albastru de metilen 1–3‰ în soluție apoasă, care diferențiază paraziții morți de cei vii (Ciucă și Mihalache, 1960). Paraziții vii iau o culoare albă, transparentă, luminoasă, datorită proprietății celulelor vii de a transforma albastrul de metilen, prin dehidrogenaze, într-un leucoderivat, iar cei morți se colorează repede în albastru-violet. Pentru a vedea mai clar modificările morfologice ale paraziților din eprubete, în timp ce se aflau în contact cu medicamentul, s-au făcut frotiuri colorate prin metoda May-Grünwald-Giemsa.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele obținute rezolvă această controversă care datează de peste 50 de ani.

In vitro, la venirea în contact cu majoritatea medicamentelor sau cu alt factor extern nefavorabil, paraziții își string flagelii, se rotunjesc, micșorîndu-și în acest fel, suprafața de contact cu factorul nefavorabil și devin imobili ; diametrul lor scade de la 14–35 μ la 9–15 μ. Deseori, în asemenea situații, odată cu rotunjirea, am observat și gruparea paraziților. Uneori, după acest prim contact, după ce devin rotunzi și mobili, își reiau forma și mișcările. Această rotunjire a paraziților, care se produce la primul contact cu multe medicamente, trebuie considerat un proces de adaptare. Rotunjirea este o reacție favorabilă speciei, care permite depășirea unei perioade critice. Rotunjirea, prin care parazitul tinde să contracareze acțiunea schimbărilor mediului, reprezintă primul lui răspuns față de factorii nocivi, reprezintă o reacție, un fenomen de apărare al parazitului, prin care, micșorîndu-și suprafața, atenuează efectul factorului nociv. *Rotunjirea în momentul modificării condițiilor abiotice constituie un fenomen de adaptare.*

Prin această rotunjire apărută brusc, care are loc *concomitent cu micșorarea volumului parazitului, se produce și o diminuare a schimburilor cu mediul exterior.* Am observat acest fapt după punerea în contact a parazitului cu unele ape minerale. Filtratul rece de nămol din lacul Techirghiol, de exemplu, determină o zbîrcire a paraziților alungiți, a căror suprafață devine asemănătoare frunzei de stejar, prin pierderea apei din citoplasmă. Cei rotunjiți în momentul contactului cu apa minerală nu se zbîrcesc, dovadă că membrana lor este mai puțin permeabilă, păstrînd apa în citoplasmă. În contact cu apa iodată de Govora, paraziții alungiți se zbîrcesc toți, iar dintre cei rotunzi numai unii își ondulează ușor membrana. După adăugarea de soluție clorurosodică izotonică pe lamă sau în eprubetă, paraziții își reiau forma și mișcările.

Aceste fapte, duc la concluzia că rotunjirea bruscă a paraziților la venirea în contact cu unele substanțe chimice, este un proces de apărare util speciei, prin care protozoarul își micșorează suprafața corpului și permeabilitatea citoplasmei, reducînd influența factorilor nocivi, abiotici ai mediului. Rotunjirea imediat după venirea în contact cu unele noxe, constituie un mijloc activ de conservare și apărare.

Aglomerarea paraziților rotunzi, observată de noi în cazul prezenței unei noxe, considerată de unii autori globi de multiplicare (Gavrilescu), este după părerea noastră, o formă organizatorică în interiorul speciei, prin care indivizii aglomerați în grămezi își micșorează suprafața. *Aglomerarea paraziților rotunzi este un fenomen de adaptare prin care, micșorîndu-se suprafața în contact cu mediul, rezistă mai bine influențelor nocive din ecosistem.* Acest fenomen îl întîlnim ca o reacție de apărare și la alte animale.

Experiențele efectuate în scopul de a contribui la lămurirea semnificației biologice a formelor rotunde de TV ne-a dus la concluzia că, în afară de acest fenomen de adaptare produs în momentul unei agresiuni, care permite depășirea unei perioade critice, formele rotunde, imobile, aflagelate sînt forme de degenerescență, de suferință, deseori forme muribunde sau paraziți morți. Observațiile noastre ne-au dus la concluzia că paraziții rotunzi imobili, aflagelați, sînt în proporție de 45% morți, fapt pe care nu l-am găsit menționat în literatură.

Scanned with OKEN Scanner

Următoarele fapte observate de noi susțin afirmația :

1. *Capacitatea de reproducere a formelor rotunde este mică.* Introducerea paraziților alungiți, ovalari în mediul de cultură ne-a dat rezultate pozitive în 96,3% din cazuri (52 pozitive din 54 de însămînțări). După însămînțarea paraziților rotunzi din urină sau de la femei în tratament, numărul de culturi pozitive a fost de 56,9% (28 din 59 de însămînțări). Alți autori (Müller și colab.) izolînd cu ajutorul micromanipulatorului formele rotunde de TV și însămînțîndu-le pe mediu, au obținut excepțional culturi pozitive. Colorînd cu o soluție apoasă de albastru de metilen 1–3‰ preparatul proaspăt, metodă care diferențiază paraziții morți de cei vii, se constată că 45% din trichomonașii rotunzi se colorează în albastru, fapt care arată că sînt morți. Dacă formele rotunde ar fi fost chisturi sau forme biologice de rezistență, ar fi trebuit să se obțină același număr de culturi pozitive ca și formele ovalare. În cazul cultivării formelor alungite, la 24 de ore după însămînțare, culturile au fost pozitive, numărul maxim de paraziți fiind observați după 2–3 zile. Cînd au fost însămînțate forme rotunde, numărul maxim de paraziți a fost obținut după 4–5 zile.

2. *Rezistența formelor rotunde la factorii fizici de mediu este mai mică decît a formelor alungite.* Razele ultraviolete omoară paraziții fără a-i rotunji, fără a le modifica forma. Înainte de expunere la raze ultraviolete a trichomonașilor, recoltați prin spălarea vaginului cu soluție clorurosodică izotonă, am observat că, dintre formele alungite, 13% se colorează cu albastru de metilen 2‰, iar dintre cele rotunde 43–47%, fapt care arată că sînt morți. După expunerea eprubetelor la raze ultraviolete, proporția dintre formele rotunde și cele ovalare, nu s-a modificat. Dintre cei rotunzi însă, 82% se colorează în albastru, iar din cei alungiți numai 18%, fapt care arată că formele rotunde sînt mult mai sensibile la raze ultraviolete.

Formele rotunde de trichomonas ținute 5 ore în eprubete într-un bloc de gheață, se colorează cu albastru de metilen 2‰, 44–46% înainte de răcire și 78% după, proporțional mai mult decît paraziții ovalari, care sînt mai rezistenți, și care se colorează în proporție de 12–14% înainte și 17% după răcire.

3. După punerea în contact a paraziților, într-o eprubetă cu medicamente care îi omoară fără a-i rotunji (tetragin, lugol) și albastru de metilen 1–3‰, în soluție apoasă, se constată că *mai întîi se colorează în albastru, deci mor, cei rotunzi apoi cei alungiți, fapt care demonstrează că cei rotunzi sînt mai sensibili.* Tratarea *in vitro* a paraziților rotunzi și alungiți cu soluție de tetragin 5%, de exemplu, arată că colorarea cu albastru de metilen 1–3‰ a tuturor paraziților rotunzi are loc în jur de 10 minute, iar a celor ovalari în 50–70 de minute.

Rotunjirea în contact cu unele medicamente este însoțită și de modificări în morfologia și fiziologia parazitului, care indică o suferință a lui.

Urmărind comportarea paraziților în contact cu unele medicamente, uneori aproape 20 de ore neîntrerupt, am constatat rotunjirea mai ales la trichomonașii mai mari, forme rotunde mici ale paraziților tineri observîndu-se rar ; cînd totuși se rotunjesc, aceasta se produce după un timp mai lung de contact cu medicamentul.

După rotunjire, parazitul prezintă mișcări lente fără a se deplasa, mișcări abia perceptibile de tremurare, cu pauze din ce în ce mai lungi între ele. Uneori se constată o mișcare de rotație a protozoarului în jurul nu-

Scanned with OKEN Scanner

celului care a devenit central (semn de suferință, după Bourg). Ultimele manifestări de viață ale parazitului observate de noi în mișcările spasmodice, după care rămîn imobili ; la scurt timp după aceste mișcări, organismul lor se colorează cu albastru de metilen.

În citoplasma parazitului rotund apar vacuole, uneori mai mici, alteori voluminoase, rar acestea herniind prin membrană. Ultimul aspect morfologic observat la paraziții rotunzi înainte de a se colora cu albastru de metilen este suprafața neregulată, dantelată a membranei. Uneori aceasta este plină de granulații, protoplasma proeminînd sub formă de granule pe suprafața lor.

Aceste modificări în morfologia și fiziologia parazitului care întovărășesc rotunjirea și care indică o suferință a lui, demonstrează, o dată în plus, că *formele rotunde de TV sînt forme degenerate.*

Rezultatele investigațiilor noastre duc la concluzia că, *în afară de perioade scurte, în care constituie o adaptare fiziologică, un fenomen util speciei, care permite depășirea unor momente critice, formele rotunde de TV sînt aproape jumătate paraziți morți, și 55% din ele forme de suferință, forme de degenerare.*

4.9.1. Trichomonaza genito-urinară cu forme rotunde

Bazat pe analiza a 140 de cazuri de trichomonază genito-urinară cu forme rotunde, observate timp de 6 luni la clientela particulară, Blanc (1978) descrie particularitățile acesteia. El constată această formă, la una din cinci bolnave cu trichomonază prezentate la prima consultație.

Din anamneză se reține frecvența (37%) episoadelor de trichomonază, adesea corect tratate, într-un interval de timp relativ lung (pînă la 12 ani). De asemenea, se constată frecvența (22,8%) a leucoreelor neprurigenoase, vechi, rezistente la tratamente variate, locale sau generale. Deseori este constatat obiceiul de a face toalete vaginale repetate (2 la 4 pe zi) la indicația medicilor sau datorită abundenței leucoreei.

Clinic, simptomul principal este leucoreea, mai abundentă perimenstrual, care poate fi pruriginoasă (47,8%), cu miros de paie umede, sesizat de cei din jur, mai intens în timpul contactului sexual, dispareunie la introit și profundă (17%), cu tulburări micționale uretro-trigonale (15%) și metroragii, mai ales în postmenopauză.

Colposcopia arată leziuni caracteristice pentru această formă de trichomonază la 10,5% din bolnave, care constau din unul sau mai multe sectoare de microcolpită, în 21% leziunile sînt necaracteristice iar la 68% mucoasa este normală.

Microscopic, pe preparatul proaspăt dimensiunile paraziților sînt asemănătoare unui polinuclear sau puțin mai mari, citoplasma prezentînd la 84% dintre formele rotunde mișcări patognomice, care îi dau o sclipire proprie. Aspectul citologic se caracterizează prin prezența a numeroase polinucleare, aspect spumos al citoplasmei celulelor malpighiene și picnoză.

În timp ce în trichomonaza cu forme alungite, *tratamentul minut* este spectacular în aproape 100% din cazuri, eșecul acestuia în trichomonaza

Scanned with OKEN Scanner

cu forme rotunde este apreciat între 54% (Kaufmann) și 60% (Trévaux) ; tratamentul prelungit (6 la 10 zile) este preferat. Trichomonaza cu forme rotunde fiind mai rezistentă la tratament, Trévaux (1979) recomandă două cure de tratament.

4.10. Erori în diagnosticul și tratamentul trichomonazei

Examinînd bolnave cu simptome de vaginită trichomonazică „rebelă la tratament", sau cu „recidive" apărute după vindecarea parazitozei, am constatat unele **greșeli în diagnostic și tratament** care pot explica lipsa vindecării.

• *Necunoașterea colpoecosistemului, a modificărilor care se produc în el în infestația trichomonazică, de către persoana care recoltează conținut vaginal sau care pune diagnosticul microscopic.*

• *O recoltare necorectă diminuează șansa de a diagnostica boala :* prelevarea trebuie făcută după reguli riguroase ; pentru a fi corectă ea cere practică, conștiinciozitate și cunoștințe temeinice despre biocenoza vaginală ; recoltarea din treimea externă de exemplu, determină rezultate fals negative la 1/3 din femeile infestate. Cînd se suspicionează o trichomonază, la femei care fac frecvent irigații vaginale, parazitul poate fi pus în evidență numai în secreția uretrală.

• *Diagnosticarea trichomonazei numai pe aspectul leucoreei este o greșeală.* Tabloul clinic este extrem de variat și nu există semne patognomonice. Numai pentru o persoană cu multă experiență el poate sugera o trichomonază ; un medic care cunoaște maladia, însă, nu pune diagnosticul fără un examen microscopic.

• *Neexaminarea preparatului proaspăt de către ginecolog.* Examenul direct extemporaneu se impune înaintea oricărui examen de laborator, pentru ginecolog fiind metoda cea mai importantă și cea mai utilă, cu o valoare de neînlocuit în diagnosticul trichomonazei. Examenul trebuie efectuat de ginecolog ca o parte a examenului genital. Este examenul microscopic cel mai economic.

• *Infirmarea trichomonazei pe preparatul proaspăt* trebuie făcută după 2–4 minute de examinare a lamei. Cînd nu se pune în evidență parazitul imediat și cînd aspectul general al lamei indică o suspiciune de trichomonază, se va infirma diagnosticul după un examen prelungit al exsudatului vaginal ; cînd sînt foarte multe leucocite prezența flagelaților poate fi observată (numai pe preparat proaspăt), datorită mișcărilor conglomeratelor leucocite-parazitare (diagnosticul diferențial trebuie făcut cu mișcarea conglomeratelor de către spermatozoizi).

• *Întreruperea examenului microscopic după primele secunde de examinare, cînd se observă parazitul, nu este recomandată ;* uneori sînt prezenți blastospori și pseudofilamente ; chiar cînd Candida este saprofită, cînd microscopic se pun în evidență numai blastospori, concomitent cu trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul antitrichomonazic, este necesar un tratament antimicotic, prevenind în acest fel o candidoză acută după tratament.

• *Recidivele frecvente sînt reinfestări :* trebuie explicat bolnavei că este o afecțiune numai cu transmitere sexuală, de unde necesitatea tratării partenerilor sexuali.

• *Tratamentul trebuie adaptat cuplului :* la cei necăsătoriți cînd partenerul este extraconjugal sau cînd unul din parteneri este dificil de controlat, se indică tratament în doză unică.

• *Indicarea numai a tratamentului local* este o greșeală (exceptînd gravidele) ; recidiva este regula.

• *Administrarea prelungită a tratamentului cu metronidazol* nu este indicată ; în doză obișnuită nu are acțiune cancerigenă riscul fiind minim ; am observat recomandarea tratamentelor prelungite în caz de recidive, care în realitate erau reinfestări.

• *Administrarea medicamentelor în aceeași doză indiferent de greutate, de vîrstă,* este o greșeală.

• *Netratarea partenerului sexual* este aproape constant urmată de recidivă ; de multe ori partenerul (mai des cel extraconjugal și la necăsătoriți), neavînd simptome, se sustrage de la tratament ; trebuie tratat tot lanțul epidemiologic.

• *Repetarea tratamentului* trebuie făcută explicînd bolnavei cauza reapariției simptomelor, că este o maladie cu transmitere sexuală iar contaminarea nu este decît venerianâ.

• *Tratamentul antimicotic sincron cu cel antitrichomonazic* este obligator, cînd bolnava a avut o candidoză vulvo-vaginală în antecedente sau cînd în colpoecosistem, microscopic, se constată și elemente fungice. În aceste situații *neasocierea profilactică a tratamentului local antifungic,* crește considerabil procentul micozelor vaginale, apărute *după tratamentul antitrichomonazic.*

• *Tratamentul întregii familii cu trichomonacide este o greșeală.* Transmiterea nesexuală este excepțională (exceptînd transmiterea de la mamă la nou-născut, în timpul expulziei fătului) ; probabilitatea ca o femeie să vină în contact cu parazitul pe cale nesexuală este aproape inexistentă, iar bărbați infestați extravenerian cu TV se întîlnesc numai în anecdote (Fleury, 1981).

• *Nu trebuie prescris un tratament general cu nitroimidazol la o femeie însărcinată în primele 3 luni.* În S.U.A. unde singura medicație folosită este metronidazolul, nu se recomandă tratament în primul trimestru al sarcinii, iar în luna a patra, de majoritatea medicilor, numai local, dacă simptomele sînt foarte supărătoare.

4.11. Vaginite parazitare mai rar întîlnite

Cea mai obișnuită infecție cu protozoare întîlnită în practica ginecologică este cauzată de Trichomonas vaginalis. În multe părți ale lumii se constată alte protozoare care determină vaginite, dintre care le vom aminti pe cele mai importante.

Scanned with OKEN Scanner

4.11.1. Vaginita amibiană

Entamoeba histolytica, singura amibă intestinală cu importanță patogenă pentru om, produce amibiaza.

Infecția determinată de acest protozoar se întîlnește în țările tropicale, dar epidemii de amibiază s-au produs și în S.U.A. În Mexic incidența ei a fost estimată la 27% din populația unor regiuni, dar adevărata ei frecvență este necunoscută (Biagi, 1969).

Omul este rezervorul principal pentru acest protozoar. Transmiterea de la un om la altul a chistelor parazitului, are loc prin apă și alimente contaminate. Sînt mai expuse la boală populațiile cu condiții sanitare nesatisfăcătoare.

Poarta de intrare a protozoarului este cavitatea bucală, de unde ajunge în colon, principala localizare a bolii, pătrunzînd apoi în grosimea peretelui intestinal. La acest nivel se multiplică activ, distruge țesuturile din jur, pătrunde în capilarele intestinului și este antrenat în torentul circulator (vase sanguine și limfatice), de unde ajunge în viscere, mai frecvent în ficat, plămîn, creier și organele genitale interne. Se hrănește cu hematii.

Entamoeba histolytica fiind un protozoar intestinal, ajunge în vagin datorită apropierii de orificiul anal și unei igiene deficitare perianale.

În amibiaza umană există în organism două forme : trofozoid activ și chist. Trofozoidul poate fi identificat prin citoplasma sa granulară și pseudopode. Chistul este sferic, de aproximativ 15 μ în diametru și conține patru sau mai puțini nuclei. În *amibiaza vaginală* ambele forme de Entamoeba histolytica pot fi constatate în frotiul Babeș-Papanicolaou (Magnia, 1966). Trofozoidul are diametrul de 15 μ la 60 μ, aproximativ de mărimea unei celule epiteliale vaginale mai mici. Este bazofil, cu citoplasma granulară, adesea cu hematii ingerate, care îl pătează în portocaliu. În general pe frotiul în care se constată amoebe, se observă o reacție inflamatoare cu debriuri celulare și histiocite (frotiu murdar) ; amoebele trebuie diferențiate de trichomonași și de histiocite mari.

Vaginita amibiană este probabil cea mai frecventă leziune a tractului uro-genital cauzată de Entamoeba histolytica (Hingorani, 1964) și se caracterizează prin ulcerații vaginale. După pătrunderea în vagin, entamoeba eliberează enzime histolitice care lezează epiteliul, permițînd amibei să pătrundă în grosimea peretelui vaginal. Se produce o mică zonă de necroză, care crește în suprafață și face o crustă în aria centrală care ulcerează ; formațiunea este friabilă și sîngerează.

Bolnava acuză o scurgere vaginală, de cele mai multe ori sanguinolentă, cu miros neplăcut și dispareunie. Chestionată, afirmă că a avut diaree de curînd sau are și în prezent (infecția persistă mulți ani, cu frecvente exacerbări ale simptomelor intestinale).

Leziunea amibiană de la nivelul colului este ulcerată cu țesut de granulație în jur. Cu toate că granulațiile nu au textura carcinomului, examinatorul este tentat să pună diagnosticul de neoplasm.

Czerzel și colab. (1968) constatînd amibiază la femei care au avortat, sugerează o legătură cauzală între parazitoză și avort.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Pentru prevenirea infecției amibiene sînt necesare măsuri de igienă, în special curățenia regiunilor perineale și perianale. Tratamentul se face cu medicamente antiamoebice ; emetina, hidroemetina, compuși de arsenic pentavalent, tinidazol. Din 1972 în S.U.A. se tratează cu metronidazol, 750 mg/zi, 5–10 zile. Wagner și colab. (1977) raportează rezultate bune cu furoat de diloxamidă (Furamide).

Amoeba dispare din ulcerele vaginale la 3–5 zile după începerea tratamentului. Trebuie urmărită însă eliminarea parazitului nu numai din vagin ci și din colon și rect.

4.11.2. Schistosomiaza vulvo-vaginală

Schistosomiaza sau bilharzioza cuprinde un grup de boli cauzate de 5 specii de trematode aparținînd familiei Schistosomatidae : Schistosoma mansoni, S. haematabium, S. japonicum, S. mekongi și S. intercalatum. Acestea trec din intestin și se localizează în sistemul port al oamenilor care trăiesc în țările tropicale și subtropicale. Aici depozitează un număr mare de ouă, dintre care multe sînt reținute în organismul gazdei, în care produce leziuni inflamatoare. Organele și țesuturile mai frecvent afectate sînt colonul, vezica urinară, ficatul, plămînii și sistemul nervos central. Organele genitale ale femeii pot fi parazitate de două specii din acest gen : Schistosoma haematobium mai frecvent întîlnită și Schistosoma manzoni.

Boala contractată prin apă poluată cu dejecții urinare și fecale, este frecvent întîlnită în Egipt, Africa tropicală și Madagascar (S. hemotobium) și Africa de Sud și Antile (S. mansoni). Mult timp rămasă în domeniul patologiei exotice, schistosomiaza genitală este în prezent o afecțiune relativ frecventă și în Europa, în special la populația de origine africană și la europenii care au trăit în Africa.

Williams (1967) face un studiu pe 14 paciente cu schistosomiază genitală în Nigeria. Majoritatea bolnavelor prezentau o scurgere vaginală abundentă, sanguinolentă, urît mirositoare, pierderi de sînge între menstruații sau în postmenopauză, dispareunie, sîngerări la contact, sterilitate și avorturi spontane.

Un număr mare de ouă sînt depozitate în submucoasa vulvară și vaginală, unde se produce o reacție granulamatoasă cu eozinofile, cu edem marcat și ulcerații.

Leziunile vulvare de schistosomiază care constau în pete hiperpigmentate, papuloase (asemănătoare nevilor), pruriginoase și ulcerații în jurul lor, prezintă o reacție inflamatoare severă, cu exsudat purulent. *Vaginul* hiperemiat, edemațiat prezintă ulcerații sau formațiuni granulomatoase, polipoide ; majoritatea leziunilor sînt localizate pe peretele posterior al vaginului. *Colul* poate prezenta trei aspecte : polipi endocervicali, ulcerații sau un col hipertrofiat, o masă papilară confluentă care sîngerează la atingere. În toate aceste localizări, infecția bacteriană secundară este frecventă. La tactul vaginal se constată uterul mărit de volum și anexele palpabile.

Deoarece ouăle ajung în plexul vezical, ouă ectopice pot fi duse în plămîn producînd o granulomatoză miliară.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul se face prin punerea în evidență a ouălor caracteristice în exsudatul vaginal și în scaun ; ouăle sînt foarte numeroase. Pe frotiurile obținute prin raclarea ulcerelor vulvare sau vaginale se constată o reacție inflamatoare severă și embrioni ciliați de formă triunghiulară (miracidium). Pe secțiunile histologice se constată țesut inflamator cu numeroase calcificări și fragmente de paraziți.

Tratamentul cu antibiotice a dus la rezultate nefavorabile determinînd evoluția mai rapidă a bolii. Se indică tratament antihelmintic cu metrifonat, miridazol, praziquantel și hycanthone, cu care se obțin rezultate bune în infecția recentă. În bilharzioza cronică prognosticul este rezervat.

Coexistența S. haematobium cu S. mansoni, fapt constatat relativ frecvent, agravează tabloul clinic și prognosticul.

Scanned with OKEN Scanner

5.

CANDIDOZA VULVO-VAGINALĂ

Dintre cele cîteva mii de specii de fungi numai cîteva zeci sînt patogene sau condiționat patogene pentru om. Candida albicans este cea mai obișnuită cauză a candidozelor dar și C. tropicalis, C. parapsilosis, C. guilliermondii, C. krusei și alte specii pot cauza candidoze, uneori chiar fatale. C. parapsilosis determină endocardite, Aspergillus fumigatus, mai rar A. flavus și A. niger produc leziuni pulmonare, Mucormycosis sinusite etc. Toate speciile de ciuperci patogene pentru om, sînt cel mai frecvent comensale, mai ales în gură, scaun și vagin. Candida albicans, care produce majoritatea infecțiilor fungice la om, este prezentă în orofaringe, tractul gastro-intestinal, în vagin și pe piele. Din aceste repere este izolată frecvent, de la femei fără simptome și, pentru acest fapt, poate fi considerat comensal. Speciile de fungi comensali sînt potențial patogene și pot declanșa boala după modificarea balanței homeostatice normale, la persoane cu rezistență naturală scăzută, după tratamente cu antibiotice sau chimioterapice etc.

Prezența levurilor în vagin nu este totdeauna sinonimă cu boala. Pentru corelarea unei simptomatologii clinice cu aceste microorganisme se impun următoarele criterii de patogenitate : ciuperca să fie observată la examenul direct, să crească abundent în mediile de cultură obișnuite, dispariția ciupercii după tratament să coincidă cu vindecarea clinică. Deci *boala nu înseamnă prezența candidelor în vagin, care pot face parte din biocenoza normală, periodică, ci prezența candidelor și a simptomelor.*

5.1. Etiologie

Candidoza vulvo-vaginală este o afecțiune cauzată de ciuperci blastosporate din genul Candida, Candida albicans fiind agentul cel mai comun. În 1839 Langenbeck a fost primul care a pus în evidență ciuperci,

examinînd la microscop depozitele albicioase din regiunea vulvară, observate la o femeie moartă de febră tifoidă. În 1840 Wilkinson este primul medic care stabiletşe o corelaţie între prezenţa candidei şi vulvo-vaginită.

În decursul timpului C. albicans a primit multe denumiri : Saccharomyces albicans (Ress, 1877), Dematium albicans (Lauren, 1890), Monilia albicans (Zapf, 1890), Endomices albicans (Jehan-Olsen, 1897), Candida albicans (Basgal, 1931), Mycotorula albicans (Langeron şi Talice, 1932).

După unii autori (Mrazowski, 1970) singura patogenă pentru om este Candida albicans. Multe publicaţii însă descriu ca patogene pentru vagin şi alte specii de candide : krusei, parakrusei, stellatoides, tropicalis, pseudotropicalis, guillermondi ; majoritatea autorilor însă nu le consideră patogene. Dintre ciuperci C. albicans se constată în vagin într-un procent ridicat de 86% (Duhamel, 1973) şi 94% (Mayer, 1961) ; Torulopsis globrata izolată la 3–5% din paciente, ca frecvenţă ocupă al doilea loc. Din 703 cazuri cercetate (Perju şi colab. 1974), 608 (87%) au fost specii din genul Candida, din care 63,01% C. albicans ; urmează frecvenţa genurilor Torulopsis, Rhodotorula, Geotrichum şi Aspergillus. Prin reacţia de coaglutinare Perju şi Florescu (1984) constată C. albicans la 84% din 175 de paciente cu vaginită micotică.

La microscop Candida albicans se prezintă sub formă de blastospori, formaţiuni în general sferice, ovoide, cu muguri multipolari, cu diametrul de 2–4 microni şi *pseudomicelii* simple sau ramificate, alcătuite din celule

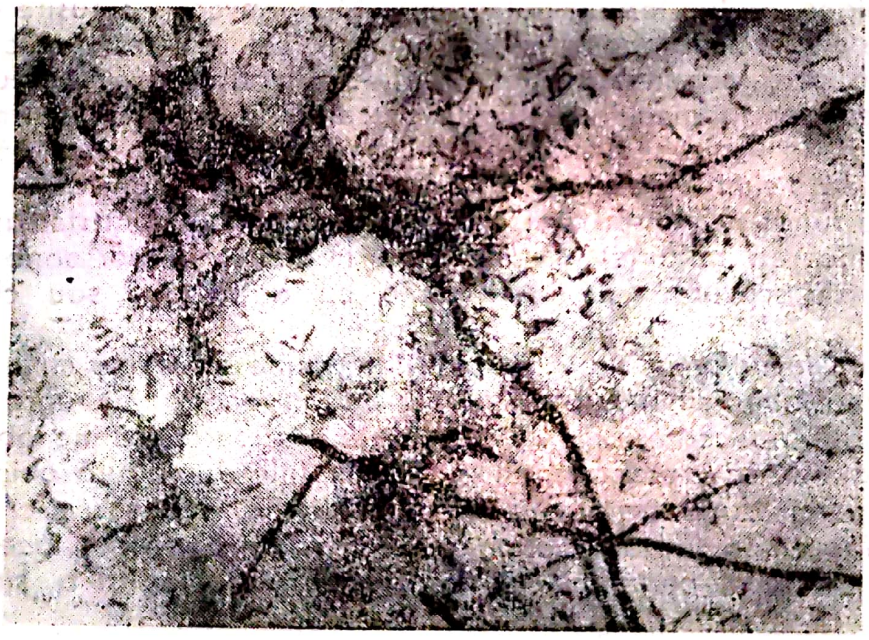


Fig. 5.1. – Pseudomicelii de Candida albicans.

alungite, aşezate cap la cap, de dimensiuni cuprinse între 5–6 μ lungime şi 3–5 μ lăţime (fig. 5.1). C. *albicans* prezintă ca formaţiuni caracteristice *clamidospori*, celule regulate, sferice, cu diametrul între 7 şi 15 μ, intens colorabile cu coloranţi acizi, aşezate terminal în raport cu filamentele, une-

Scanned with OKEN Scanner

ori izolate, dar mai frecvent grupate (fig. 5.2). Punerea în evidență a clamidosporilor constituie un element patognomonic deosebit de important pentru diagnostic. C. triadis, C. stellatoidea și C. truncata formează de asemenea clamidospori.

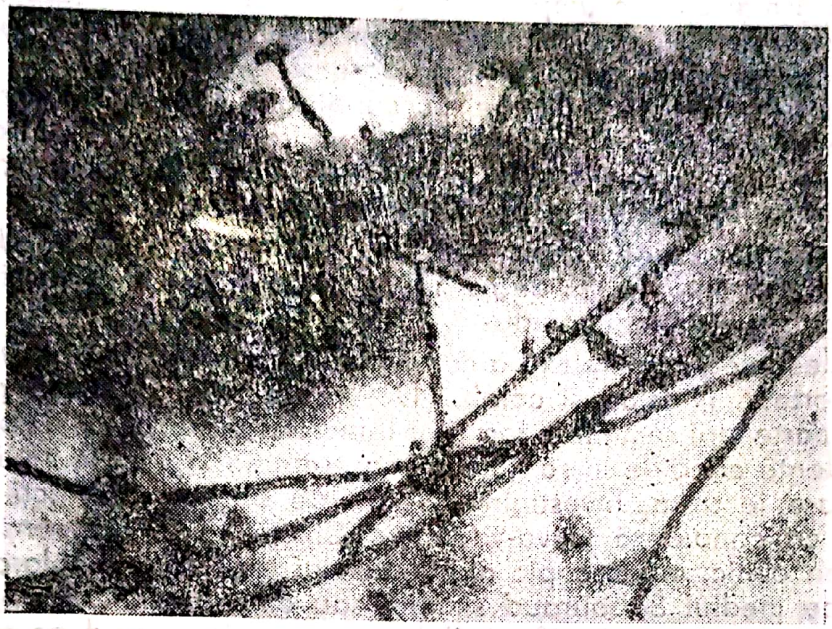


Fig. 5.2. — Pseudofilamente și chlamidospori de Candida albicans.

Candida albicans în colpoecosistem este comensal și numai facultativ patogen ; cînd este comensal se prezintă în conținutul vaginal sub formă de blastospori și în timpul infecției predominant sub formă de pseudomicelii.

Caractere de cultură : Candidele cresc cu ușurință pe mediile solide și lichide obișnuite, în condiții de aerobioză și anaerobioză, la temperaturi cuprinse între +18° și +40° cu un optimum între +30° și +37° și în limite largi de pH 2,2–9,6. În mod obișnuit pe mediile solide se însămînțează în 3–4 puncte și cu o strie la partea superioară a coloanei de mediu înclinat. Observarea caracterelor de cultură se face la 24–48 de ore și se repetă la 10–20 de zile.

Pe mediul Sabouraud, C. albicans se prezintă în colonii de forma „S" mari, albe-gălbui, cu centrul mai închis, cremoase moi, groase, cu suprafața mată, cu marginile neregulate și cu adevărate franjuri de pseudomicelii, care pătrund în profunzimea mediului. La *C. tropicalis* coloniile sînt galbene groase, opace, cu o zonă centrală, membranoasă și plisată și cu o zonă periferică mai mult netedă. *C. Krusei* dezvoltă colonii alb cenușii, mate, *Rhodotorula* roșii, *Aspergillus niger*, negre, stufoase etc. *Sacharomices cerevisiae* se poate dezvolta în vagin, unde se găsesc reunite toate elementele esențiale pentru nutriția sa (elemente minerale : fosfor, magneziu, potasiu, compuși azotați și hidrocarburi, ca și factori vitaminici variați, produși de activitatea bacteriană). Vaginita cu sacharomices este rar întîlnită, însă contaminarea cu ea este totdeauna posibilă în fabricile de bere și de panificație.

5.2. Epidemiologie

Candidele ajung în vagin, din tubul digestiv pe cale sanguină, din regiunea anală mai ales în timpul toaletei ; de la dermatomicozele situate în apropiere sau la distanță de organele genitale externe, se transmit prin contact sexual, mai rar prin mîini murdare și lenjerie.

O proporție ridicată de femei cu candidoză recidivantă prezintă aceeași specie de ciuperci în anus, aparatul genital și urină (Jokovic și colab., 1984) ; această observație determină autorii să creadă că, frecvent, *anusul este sursa infecției micotice vulvo-vaginală* recidivante.

Dintre agenții fungici, care determină dermatomicoze, Candida reprezintă 26% (Cojocaru, 1981) ; de pe piele, ea poate fi transportată la nivelul organelor genitale, contaminîndu-le.

În epidemiologia complexă a candidozei genitale, *factorul sexual* joacă un rol important. Nicolau și colab. (1959) constată candidoză genitală la 12,6% din partenerii sexuali ai femeilor infectate, iar Grasset și colab. (1965) pun în evidență candide în șanțul balano-prepuțial, la 5 din soții a 10 bolnave pe care le trata. Investigîndu-se 90 de bărbați, contacți sexuali ai bolnavelor cu candidoză vulvo-vaginală (Ciucă, Tacu, Bodeanschi, 1973), prin examen clinic, microscopic al produsului proaspăt și colorat, prin însămînțări pe mediul Sabouraud simplu, sau cu adaus de 0,1% trifeniltetrazoliu s-a constatat la 73,3% (66) leziuni micotice ; cînd bolnavele prezentau infecții micotice acute partenerii erau totdeauna infectați. La 69% (33) dintre soțiile a 48 de bolnavi cu leziuni tipice de candidoză, depistați în serviciul de dermatologie al Policlinicii M.Ap.N., s-a pus în evidență o candidoză genitală. Autorii concluzionează că *boala fiind prezentă la ambii parteneri în aproape 3/4 din cazuri, cercetarea infecției micotice la partenerul sexual trebuie făcută sistematic (la nivelul organelor genitale și tegumentelor)* ; negarea bolii la partenerul sexual trebuie făcută după explorări multiple clinice și micologice. Davidson (1979) raportează că bărbații contacți ai femeilor cu ciuperci în vagin, sînt de patru ori mai expuși la infecție cu fungi, decît lotul martor al căror soții nu prezentau ciuperci (la bărbații cu circumcizie colonizarea organelor genitale cu Candida este la fel de frecventă ca și la cei fără circumcizie). Din 10 partenere ale bărbaților infectați 8 (80%) au prezentat fungi în vagin, în timp ce numai 8 (32%) din 25 de femei contacte ale bărbaților neinfectați au fost afectate.

Lipsa unei anamneze amănunțite poate omite paciente cu candidoze recidivante, care practică *contact oro-genital.* Micoza vulvo-vaginală poate fi sigur transmisă oral de la partener sau din gura femeii în vagin, via partener. În aceste cazuri este recomandată utilizarea unei ape de gură fungicide, înainte de contact (Friedrich, 1985).

Datele expuse împreună cu faptul că transmiterea sexuală este un mod de contaminare frecvent observat în practică și faptul că partenerii extraconjugali, care pot fi investigați, sînt frecvent infectați, duc la concluzia *că micoza genitală este o boală transmisibilă sexual.*

Sistemul de tipaj a lui Odds și Abbott (1980) a permis identificarea tulpinilor de C. albicans, a adus informații valoroase asupra epidemiologiei vulvo-vaginitelor simptomatice și asimptomatice. Cu toate că au

Scanned with OKEN Scanner

fost identificate mai mult de 200 de tulpini, majoritatea pacientelor sînt colonizate de un număr limitat dintre ele ; studiile efectuate în Anglia și S.U.A. (Odds și colab. 1983), arată că tulpinile vaginale de C. albicans pot fi împărțite în mai puțin de 20 de grupe. Această observație sugerează că unele tulpini ar putea fi „vaginotopice" iar altele „vaginopatice". Nu s-au observat însă diferențe, cînd ciupercile au fost izolate de la femei cu vulvo-vaginite simptomatice și asimptomatice (Sobel 1985).

5.2.1. Frecvența

Incidența candidozei a crescut, după majoritatea autorilor odată cu introducerea antibioticelor cu spectru larg, după terapia corticosteroidă, hiperalimentației intravenoase, abuzului de medicamente și terapiei imunosupresive.

Frecvența infecțiilor fungice ale vaginului *la fetițe* este raportată în literatură într-un mod surprinzător de diferit. După unii autori (Campbell, 1960), la fetițe, ca frecvență, împreună cu proteusul, candidoza stă pe primul loc. După alți autori frecvența vulvo-vaginitei micotice este de 6% (Greenhill, 1968), 5% (Vesely, 1973), iar după alții ea nu se produce decît în perioada hormonală neonatală și în perioada peripubertară (Cotte, 1959). În serviciile de Ginecologie Infantilă din Policlinica M.Ap.N., și Spitalul Municipal, dintre fetițele între 1 și 17 ani prezentate la consultații la 4,3% s-au constatat vulvo-vaginite micotice. La fetițele deflorate în timpul pubertății s-au constatat micoze vulvo-vaginale la 2,9% (Trefny, 1970), iar într-un centru de delincvente la 7% (Larse, 1975). Investigîndu-se mamele a 50 de fetițe, în vîrstă de 3–14 ani, cu candidoză vulvo-vaginală, în cabinetul de ginecologie infantilă din Policlinica M.Ap.N. (Ciucă, 1974), la 64% s-a diagnosticat o vulvo-vaginită micotică. Între 15 și 19 ani nu există o variație semnificativă a incidenței candidozei (Trefny, 1970). În *perioada activității sexuale*, incidența dată de autori este variată, fiind cuprinsă între 5% (Drouhet, 1970) și 29% (Negesha, 1970) dintre femeile cu leucoree. Majoritatea statisticilor constată că dintre vaginite 10,2–17,5% sînt de etiologie micotică (Letucih, 1985). Consultînd 7 817 paciente, într-un cabinet de ginecologie din Craiova, la 24,12% se constată prezența Candidei albicans (Marx și colab., 1984). Pe o perioadă de 10 ani la peste 120 000 de consultații, efectuîndu-se la 80,34% examenul extemporaneu al conținutului vaginal (peste 96 000 de analize) s-a constatat la 4,98% micoze vaginale (Perju și colab., Policlinica M.Ap.N.). După unii autori (Cameron, 1972) incidența vaginitelor cu monilia este mai mare decît a trichomonazei. Consultînd relativ multe statistici (37) între 1950 și 1984, în ultimii 35 de ani frecvențele raportate sînt asemănătoare. Bazex (1978) investighează 100 de *prostituate* care pentru prevenirea gonoreei își administrau aproape neîntrerupt antibiotice și constată în mai mult de jumătate din cazuri culturi pozitive pe mediul Sabouraud. Se observă o creștere a incidenței la femeile între 40 și 50 de ani, de la 23,6% la 32% și la 52% la cele peste 50 de ani (Nagesha, 1970). Alți autori (Leman, 1969) întîlnesc rar maladia în climacteriu.

La femeile care iau *contraceptive* incidența candidozei este mai mare, 15%, față de 5% la lotul martor (Blom, 1974). Cercetîndu-se incidența va-

Scanned with OKEN Scanner

ginitei la trei grupuri religioase din India (Nagesha, 1970) s-a constatat la hinduse o incidență de 33,5%, la creștine 26,9% și la musulmane 22,1%. La *femeile gravide* toți autorii constată o incidență crescută (vezi candidoza vulvo-vaginală în cursul sarcinii). Incidența prezintă valori minime în luna aprilie și valori de 2 ori mai ridicate în august (Perju și colab., 1973). Sub influența temperaturii ridicate a aerului și luminozității intense, în sezonul estival sînt stimulate secrețiile de hormoni somatotrop, gonadotrop, antidiuretic, aldosteron și diminuează funcția tiroidei și corticosuprarenalelor. Se realizează spectrul endocrin favorabil apariției candidozei vulvo-vaginale : vagotonie, hiperestrogenie, hiperglicemie, hipersecreție mineralocorticoidă și hipovitaminoză B. Această constelație hormonală, determină în mucoasa vaginală acumularea compușilor de tip glicogen cu grupări S—S, care favorizează proliferarea fungilor. Temperatura ridicată a verii deprimă sistemele imunologice ale organismului, scade numărul și capacitatea fagocitară a neutrofilelor, scăzînd puterea de apărare a gazdei față de infecția micotică.

5.3. Patogenie

Patogenia candidozei vulvo-vaginale, care este multifactorială, a fost mult discutată în literatură. Uneori infecția micotică poate fi dificil de diferențiat de colonizarea nesemnificativă, deoarece ciuperca este prezentă la 25% dintre femei și numai jumătate dintre femeile gravide sau negravide care au ciuperca în vagin prezintă simptomele infecției (Oriel și colab., 1979). Trecerea organismului de la comensal la patogen în vagin, este legată mai ales de schimbări în biotop, decît ale fungilor.

La femeia sănătoasă, prin conexiunea inversă negativă, la fel ca orice sistem biologic, vaginul face o opoziție activă față de perturbările din microclimat, căutînd să mențină la o anumită valoare efectul candidelor, frînînd acțiunea lor. La apariția candidelor răspunsul vaginului ca sistem autoreglabil este orientat în sensul menținerii echilibrului biocenozei, în sensul înlăturării ciupercilor sau menținerii celor existente în vagin în stare saprofită.

În cazurile cu receptivitate mică, la femei sănătoase, imediat după puseul acut, femeia se vindecă, dacă factorii predispozanți nu sînt prezenți. Am observat cazuri de vulvo-vaginite acute apărute la 3 zile după un examen ginecologic care s-au vindecat spontan, după o perioadă de cîteva zile simptomele diminuînd și apoi dispărînd. Aceste vulvo-vaginite micotice, după observații personale, nu fac recidive.

În patogenia vulvo-vaginitelor candidozice, în literatură se discută mai mulți *factori care constituie cauze predispozante* ale bolii, în același timp, aceștia constituie cauzele infecțiilor recidivante cu Candida.

Multe infecții candidozice sînt autogene, *organismul fiind transportat din regiunea anală*, după defecare ; o igienă deficitară, folosirea în exces a laxativelor, scaune moi, pot contribui la reinfectare. Administrarea de nistatin oral (100 000—200 000 U) de 3 ori pe zi, în timpul meselor, dimi-

Scanned with OKEN Scanner

nuează populația intestinului de candide și descrește inocularea perineală cu ciuperci disponibile pentru reinfecții.

Gravidele au o receptivitate crescută pentru candide, Candida albicans fiind cea mai obișnuită cauză a vulvo-vaginitelor în sarcină. Modificările constatate în sarcină, sînt asemănătoare celor de la sfîrșitul ciclului (Sweet, 1985). Înainte de apariția antibioticelor, Plass și colab. (1931) atrag atenția asupra vulvo-vaginitelor „recalcitrante" întîlnite la două femei gravide, „care erau atît de severe încît determinau și insomnii din cauza pruritului".

Graviditatea determină modificări vaginale, cu acțiune de protecție antiinflamatorie maximă, cu excepția Candidei. În această perioadă femeile au cel mai acid pH, frecvenți lactobacili, o îngroșare a epiteliului vaginal și cel mai mare conținut în glicogen ; nivelul mare de glucoză și pH-ul scăzut, contribuie la creșterea Candidei.

La 25% din mamele necropsiate, după naștere s-au constatat leziuni candidozice (Solomon 1974). În timpul sarcinei procentajul femeilor cu ciuperci în vagin, care manifestă simptomele vaginitei este considerabil mai mare decît la cele negravide ; s-au observat infecții vaginale la 60–90% dintre femeile gravide, cu ciuperci în vagin (Carroll și colab. 1973 ; Morton 1977 ; Odds 1979). Vulvo-vaginitele candidozice simptomatice se întîlnesc la 10% dintre gravide, în timpul primului trimestru ; jumătate dintre aceste femei, prezintă un al doilea episod de vulvo-vaginită acută în cursul aceleiași sarcini (Hurley și colab. 1979). Rata vindecărilor vulvo-vaginitelor micotice este mai scăzută în timpul graviditații (Sobel 1985).

La Simpozionul Internațional de vaginite micotice de la Fort Lauderdale – Florida, din iunie 1984, Sobel arată că *mecanismul prin care sarcina favorizează colonizarea vaginului cu candide este complex.*

Bland și colab. (1937) inoculînd vaginul femeilor gravide și negravide cu candide, au indus infecția la mai mult de 80% din primul grup și numai la o treime din ultimul. Toth și colab. (1968) au constatat că serul obținut de la adulții normali, inhibă creșterea C. albicans, la concentrații serice scăzute, de 10–20%. Atcivitatea anticandida a serului femeilor gravide a fost mai redusă, avînd o acțiune inhibitorie la concentrații de 30%. La gravide imunitatea celulară în colposistem este diminuată (Charles 1980).

Mulți autori atribuie colonizarea mai frecventă cu ciuperci și proporția mai mare a vaginitelor micotice la gravide, conținutului crescut în glicogen a epiteliului vaginal, scăderii pH-ului edemului mucoasei și descuamării mai intense a epiteliului vaginal, sub stimulul hormonilor de sarcină. Problema însă este mai complexă decît existența unei surse de carbon mai abundentă, care sigur favorizează creșterea ciupercilor, multiplicarea și aderența lor (McCourtie 1981).

Identificarea recentă a receptorilor pentru estrogeni și progesteron în citosolul Candidei, cu observarea efectului stimulator a acestor hormoni asupra ciupercii, prin determinarea intensificării înmulțirii și a virulenței microorganismului, constituie un alt mecanism prin care hormonii din sarcină favorizează candidoza (Sobel 1984). Hormonii influențează deci nu numai modificările din biotop ale pH-ului și ale conținutului în glicogen, ci acționează și direct asupra receptorilor din citoplasmă și probabil favorizează și aderența ciupercilor la celulele epiteliale ale vaginului. Descoperirea receptorilor la hormoni, explică în mod clar sensibilitatea mare a

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

șobolancelor la ciuperci, după administrarea de estrogeni ; studiile efectuate relevă că C. albicans aderă într-un număr semnificativ mărit, in vitro, la celulele epiteliului vaginal ale șobolanilor estrogenizați, în contrast cu șobolanii ooforectomizați, fără estrogeni.

Tratamentul cu antibiotice favorizează dezvoltarea candidozelor vulvo-vaginale.

Primul care a observat micoze vulvo-vaginale după antibioterapie a fost Harris (1951), care constată că din 100 de femei care făceau tratament cu aureomicină, pentru bruceloză, 24 au făcut o vaginită micotică. După tratament cu antibiotice, majoritatea autorilor descriu o înmulțire a candidelor din vagin. În vaginul sănătos candidele comensale sînt în concentrație unică, dar suprimarea biocenozei normale prin antibiotice cu spectru larg, poate determina schimbări în populația fungică. Loh și Baker (1955) raportează o creștere de peste 1 000 de ori a candidelor din vagin, la femeile cărora li se administrează clortetraciclină sau oxitetraciclină, penicilină cu streptomicină sau penicilină și tetraciclină. Urmărindu-se 1 513 bolnave internate în Spitalul Militar din Belgrad (Jokovic și colab., 1984), cărora li s-au administrat antibiotice, s-a observat, frecvent, apariția vulvo-vaginitelor micotice : după penicilină, administrată mai puțin de 7 zile, 20%, iar cînd administrarea a durat mai mult, 42,11% ; după antibiotice cu spectru larg, administrate mai puțin de 7 zile, 41,18% au făcut vulvo-vaginite, iar peste 7 zile, 52,27% ; la bolnavele la care antibioterapia a fost însoțită de corticoterapie, candidoza genitală s-a constatat la 61,84%. La bolnavele internate, care au făcut tratamente cu alte medicamente, la 25,95% s-au constatat candide în vagin. Alți autori (Garnier, Vieu) susțin că tratamentele cu antibiotice nu modifică proporția femeilor cu levuri în vagin. Din 424 femei tratate cu antibiotice, s-au constatat, atît înainte, cît și după tratament, 75 de femei cu levuri patogene în vagin. După acești autori, fac complicații micotice după antibiotice, numai acele femei care au candide saprofite în vagin.

Antibioticele stimulează dezvoltarea candidelor prin următoarele mecanisme :

1. *Acțiunea stimulatoare directă asupra fungilor* este explicată de unii autori (Elianov P. N.) prin faptul că ciupercile asimilează azotul care intră în compoziția moleculelor unor antibiotice. Tetraciclina adăugată culturilor face ca ele să se dezvolte mai repede decît culturile martor, fără antibiotic ; după alți autori (Hatta, Higuschi), in vitro, antibioticele nu s-au arătat a avea un rol stimulator asupra creșterii candidelor (Catteral, 1968).

2. *Îndepărtarea organismelor competitive pentru hrană :* avînd un important rol selectiv, îndepărtînd unele microorganisme, antibioticele determină „eliberarea locului" și înlocuirea microbilor distruși prin candide. Uneori există tentația de a distruge o populație saprofită, fără a ține seama că prezența unor asemenea microbi în complexa biocenoză vaginală, este o necesitate pentru menținerea și apărarea integrității ei biologice.

Antibioticele reduc populația bacteriană protectoare din biocenoza vaginală, mai ales speciile de lactobacili, diminuînd în felul acesta rezistența naturală a colpoecosistemului. Creșterea postantibiotică a Candidelor vaginale, reflectă o creștere a numărului de ciuperci răspîndite în întreg organismul, datorită scăderii speciilor din ecosistemul respectiv, care îi inhiba

multiplicarea. Creşterea frecvenţei candidelor din vagin, de exemplu, este însoţită de obicei de o creştere simultană a culturilor de Candide, obţinute din tractul gastro-intestinal. Studii asupra florei gastrice a şobolanilor, arată că lactobacilii şi C. albicans, coexistă în armonie, fiecare specie colonizînd o suprafaţă anatomică distinctă din punct de vedere histologic ; lactobacilii ocupă epiteliul stratificat, cheratinizat, iar Candida colonizează şi este ataşată de celulele secretorii ale mucoasei. După administrarea orală de tetraciclină, lactobacilii sînt eliminaţi din microecosistem şi organismele de Candida se multiplică, colonizînd întreaga suprafaţă a mucoasei. După încetarea administrării antibioticului microflora originală a stomacului se restabileşte şi cele două populaţii continuă să trăiască în simbioză (Savage, 1969).

3. *Indepărtarea microorganismelor care produc substanţe fungistatice :* Microbii gram-negativi secretă substanţe fungistatice, care menţin la un anumit nivel numărul de levuri saprofite din vagin. Antibioticele distrug microbii care liberează fungistatice, favorizînd, în acest fel, dezvoltarea candidelor. Şi în intestin antibioticele suprimă bacterii care produc substanţe inhibitoare antifungice. Din această categorie fac parte Pseudomonas aeruginosa, streptococi, clostridium şi, în special, lactobacilii care au acţiune antifungică puternică.

4. Dobias arată că flora gram-negativă, în special Escherichia coli, prin distrugere, eliberează *o endotoxină care este un factor stimulator de creştere a candidelor.* Acesta, în timpul tratamentului cu antibiotice, ar fi primum movens al declanşării candidozei ; ciupercile se înmulţesc mult în intestin şi, pe cale sanguină sau de la nivelul anusului, ajung în vagin. Această endotoxină este pusă în libertate şi prin distrugerea florei gram-negative din vagin, stimulează şi dezvoltarea candidelor de la acest nivel.

5. *Sub acţiunea antibioticelor candidele se înmulţesc mai mult în intestin şi, în consecinţă, mor în număr mai mare. Prin moartea lor candidele eliberează o endotoxină,* care este foarte iritantă. Pe pielea normală ele produc o iritaţie puternică, iar pe mucoase pot determina chiar ulceraţii ; lezarea mucoasei intestinale permite pătrunderea fungilor în sînge (1968). Un tampon cu endotoxină de candide fixat pe piele produce o vasodilataţie locală, cu hiperemie şi edem. Endotoxina produce şi proteoliză, care, împreună cu celelalte modificări determinate de ea, permeabilizează mucoasa intestinală la candide, care, prin torentul circulator, ajung în vagin. În vagin endotoxina provenită de la candidele distruse la acest nivel, produce aceleaşi modificări favorabile dezvoltării candidei.

6. *Toate ciclinele, în special tetraciclina şi cloramfenicolul, sînt un factor iritativ local al mucoaselor,* atît la locul absorbţiei cît şi la cel al eliminării (A. Planelies, A. Haritonova). Această acţiune toxică se exercită, în primul rînd, asupra mucoasei gastro-intestinale, permiţînd, astfel, pătrunderea fungilor în sînge. În intestinul subţire al bolnavilor trataţi cu antibiotice cu spectru larg, vilozităţile şi criptele mucoasei prezintă, pe porţiuni întinse, epiteliul descuamat (Latrille, 1981). Traversarea fungilor, care se produce în stoluri (Solomon, 1974), se face numai în zonele în care mucoasa este lipsită de înveliş epitelial. După trecerea candidelor prin tubul digestiv, ele nu mai pot fi influenţate de antifungicele curent întrebuinţate.

Scanned with OKEN Scanner

7. *Distrugerea florei gram-negative din intestin, care sintetizează vitaminele B, inclusiv* a riboflavinei, duce la diminuarea proceselor de defosforilare, fapt care are drept consecinţă o diminuare a rezistenţei tisulare (Graciansky).

8. După administrarea îndelungată de antibiotice s-a remarcat *dispariţia Escherichia coli din flora intestinală, fapt ce are ca rezultat acumularea unei cantităţi crescute de glucoză* nescindată şi realizarea unui pH optim pentru dezvoltarea explozivă a candidelor (Aiki).

9. *Antibioticele introduse în vagin produc o proteoliză care scade puterea de apărare a mucoasei vaginale*, stimulează dezvoltarea candidelor şi măresc permeabilitatea mucoaselor la candide (Panelis A., Haritonova A.).

10. Serul uman şi cel al animalelor conţine *un factor letal pentru Candida albicans* (Louria, 1962). *Acest factor este distrus complet de antibiotice.*

11. *Antibioticele deprimă răspunsul imunologic al organismului la candide*, prin acţiune asupra proteinelor serice şi prin scăderea puterii fagocitare a leucocitelor. Toate antibioticele, în special cele cu spectru larg, au acţiune asupra proteinelor serice. În timpul tratamentelor cu antibiotice, în concentraţie mai mare sau de lungă durată, scad proteinele serice, în special β_1 – globulinele. Anticorpii anticandide formaţi în organism sînt fixaţi pe globulinele α şi β_1. Scăzînd globulinele serice, în special β_1 – globulinele sub acţiunea antibioticelor, formarea şi transportul de anticorpi anticandide vor fi diminuate şi chiar blocate. Al doilea mecanism de deprimare a răspunsului imunologic faţă de candide este realizat prin scăderea puterii de fagocitare a leucocitelor. Leucocitele fagocitează candidele, în special pe cele aflate în perioada de înmulţire. În posologia obişnuit administrată, antibioticele diminuează funcţia de fagocitare, modificînd metabolismul glucidelor din leucocit. Tratamentele prelungite sau cu cantităţi mari de antibiotice (cloramfenicol, neomicină, tetraciclină), duc la distrugerea leucocitelor, fapt care are drept consecinţă o reducere mai marcată a fagocitării candidelor.

Aceste mecanisme explică apariţia şi înmulţirea fungilor în biocenoza vaginală, după administrarea de antibiotice.

Contraceptivele estroprogestative, „pilulele", determină transformări în ecosistemul vaginal favorabile dezvoltării candidelor (Spitzbart, 1968 ; Walsh, 1970 ; Wrenn, 1972) ; contraceptivele mimează modificările din sarcină. Unele studii (Orel şi colab., 1978) constată o incidenţă de 2 ori mai mare a candidelor în vagin, la femeile care iau contraceptive, fără prezenţa simptomelor micotice. De asemenea, pacientele care administrează timp prelungit estroprogestative pentru endometrioză, prezintă o incidenţă crescută a candidelor în vagin, dar acuză rar simptome legate de infecţia vaginului cu fungi (Charles, 1980) ; acest fapt sugerează că există şi alţi factori care determină apariţia simptomelor în afară de simpla creştere a numărului de candide (Waterwort, 1979). Sînt şi studii (Rahatiner şi colab., 1970) care concluzionează că nu există diferenţe semnificative între frecvenţa candidozei vaginale la femeile care fac sau nu tratament cu estroprogestative.

Frecvenţa mai mare a bolii, la femeile care iau estroprogestative, se datoreşte : 1. *unei frecvenţe mai mari a reinfestărilor* (toate maladiile cu transmitere sexuală sînt mai frecvente la femeile care iau contraceptive) ;

Scanned with OKEN Scanner

2. *medicamentele estroprogestative produc schimbări similare cu cele care se constată în faza luteală a ciclului* (cînd manifestările clinice ale infecției cu Candida sînt mai frecvente) *și la începutul sarcinii* (cînd se constată reapariția simptomelor la femei cu infecții candidozice anterioare sarcinii) (Charles, 1980) ; 3. *creșterea glucozei* (Wayne, 1973) ; 4. *efectului lor diabetogen* (Gersberg, 1964) ; 5. *creșterii gluco-corticoizilor în plasmă* (Metcaf, 1968), prin prelungirea turnover-ului și scăderea pantei lor de eliminare (Jensen, 1970). Ei fiind la un nivel mai înalt în organism, cresc depunerile de glicogen din toate țesuturile, inclusiv din intestin și peretele vaginal. În acest fel, este favorizată dezvoltarea ciupercilor din intestin, care ajung în vagin în număr mai mare. În plus, și în vagin sînt create condiții mai bune pentru dezvoltarea candidelor.

Tratamentele cortizonice favorizează apariția candidozei vulvo-vaginale. În cursul infecției candidozice, administrarea cortizonului are un efect agravant. S-a dovedit că tratamentul cu cortizon are o acțiune de potențare a infecțiilor la om și la animalele de experiență. Această potențare nu este specifică pentru o anumită entitate morbidă ; infecțiile bacteriene, virale, cu protozoare și fungice sînt afectate în mod asemănător (Jensen, 1970). După inocularea intraperitoneală a unei suspensii de 5×10^6 celule de Candida albicans, precedată de o injecție de cortizon, Lauria și Browne, constată la șoareci o mortalitate de 90%. La animalele cărora li s-a administrat cortizonul o zi după inocularea candidelor, mortalitatea a scăzut la 70%, iar cînd între inocularea candidelor și administrarea cortizonului intervalul a crescut la o săptămînă, mortalitatea animalelor a diminuat la 17,2%. *Administrarea de cortizon stimulează procesul infecțios* (Fahlberg și Jensen, 1975) *prin următoarele mecanisme :* a. suprimarea infiltrației leucocitare de la nivelul vaginului ; b. modificarea permeabilității celulare ; c. prin inhibarea reacției țesutului conjunctiv ; d. prin perturbarea activității macrofagelor ; e. prin modificarea răspunsului polinuclear obișnuit și a sistemului reticulo-endotelial ; f. la fel ca și la femeile cu hipercorticism modificările determinate favorizează apariția sau agravarea candidozei vulvo-vaginale, prin producerea unei hiperglicemii, cu depunerea glicogenului în țesuturi ; aceasta modifică puterea fagocitară a leucocitelor și constituie un factor de creștere pentru candide ; g. după Bădărău, hipercorticismul, ca și administrarea de cortizon produce o citoliză vaginală, cu eliberarea de proteine în conținutul vaginal, care favorizează dezvoltarea ciupercilor ; h. după Berceanu (1975), administrarea prelungită a cortizonului scade numărul de limfocite și poate determina depresiuni de tip imediat și tardiv.

La bolnavele internate în spital și tratate cu corticoizi s-a constatat candidoză vulvo-vaginală la 33,33%, iar în lotul de bolnave cu tratamente simptomatice la 25,95% (Jokovic și colab., 1984).

Utilizarea metronidazolului în tratamentul trichomonazei și a vaginitelor nespecifice, favorizează apariția candidozei, explicată prin acțiunea iritativă a medicamentului asupra mucoasei, care permite candidei să treacă din stare de saprofită în stare patogenă (Jirovek, 1962). Dintre pacientele care au făcut tratament cu o singură doză de metronidazol, 6–10%, prezintă candidoze posttratament, iar dintre cele care au administrat 7 zile, 26,4%.

Diabeticele, sînt mult expuse la candidoze. Uneori prima manifestare a intoleranței la hidrați de carbon este candidoza genitală ; o femeie cu

Scanned with OKEN Scanner

candidoză severă, cronică, recidivantă, trebuie investigată și pentru depistarea unui diabet. În timpul sarcinii, infecția repetată cu candida sugerează posibilitatea prezenței unui diabet. *În premenarhă, la femei care alăptează sau în postmenopauză, infecția cu Candida este un indicator semnificativ pentru diabet*, la pacientele cărora nu li s-au administrat recent estrogeni sau antibiotice. La acestea, cînd glicemia este normală, vaginul este sărac în glicogen și nu există nici o sursă de hidrați de carbon pentru creșterea ciupercilor ; diabetul creează o astfel de sursă. Faptul că speciile de Candida pot crește repede în concentrații mari de glucoză, explică susceptibilitatea diabeticilor de a face candidoză, ca și cei alimentați, o perioadă mai lungă, cu glucoză intravenos. La diabetice, glicogenul vaginal nu se transformă, în întregime, în acid lactic, ci rămîne în stare de carbohidrat, conținutul vaginal transformîndu-se, astfel, într-un mediu de cultură pentru ciuperci. Barlow (1969) constată că 65% din diabetici sînt purtători de infecții candidozice, față de numai 35% la martori. Femeile cu glicozurie renală, fără diabet, pot prezenta vulvo-vaginite micotice, deoarece hidrații de carbon urinari udă vulva, satisfăcînd candidelor necesarul în glucide.

Citostaticele scad rezistența organismului față de infecția fungică. Jokovic și colab. (1984) constată candidoză vulvo-vaginală la 31,03% din bolnavele cărora li s-au administrat citostatice și la 25,95% dintre cele care au făcut tratament simptomatic. Meinhorf (1970) constată, la necropsie, o incidență mare a candidozelor sistemice după administrarea de citostatice.

Administrarea *tuberculostaticelor* determină, frecvent, apariția candidozei vulvo-vaginale. Jokovic și colab. (1984) constată boala la 65,38% din bolnavele cu tuberculoză internate în Spitalul Militar din Belgrad și numai la 25,95% dintre cele care au făcut tratamente simptomatice.

La *bolnavii alimentați exclusiv pe cale parenterală* frecvența candidelor este mai mare. La aceștia se constată o hipofosfatemie, care, la rîndul ei, determină o descreștere a ATP-ului, fapt care diminuează potențialul chimioterapic și de fagocitare al macrofagelor.

Goldman și Schwarz, citați de Cojocaru (1982) semnalează frecvent candidoze ale mucoaselor la femei cu *hipotiroidie* și cu *hipoparatiroidie*.

În 1970 Vanhrensegé examinînd micologic prelevări de la 100 de decedați cu *afecțiuni neoplazice*, constată la 90 prezența candidelor în gură, vagin, ficat, cord și splină.

Stările de malnutriție, malabsorbție, leucemii, limfoame, favorizează infecțiile candidozice (Kirkpatrik, 1971).

Printre cauzele care favorizează dezvoltarea candidozelor vulvo-vaginale este și *deficitul imunitar celular* semnalat în 1969 de Chilgren. Ipoteza unui „teren predispus" a fost confirmată de mulți cercetători. Orley și colab. (1977) constată că susceptibilitatea față de candide este influențată de absența producerii de anticorpi anticandide. La 30 de bolnave cu vulvo-vaginită micotică ei au constatat un titru scăzut al aglutininelor. La pacientele cu candidoză s-au descris defecte în fiziologia celulelor T (Bennett, 1983).

Studentele în *timpul stresurilor* academice pot pierde reactivitatea pielii și mucoaselor la candidă și concomitent dezvoltă vulvo-vaginite candidozice (Friedrich, 1985). După examene ele recapătă reacția lor imunitară și, odată cu dispariția stresului, vaginita se vindecă.

Scanned with OKEN Scanner

Higgis și Wells (1972) au observat că multe din pacientele cu candidoză cronică a pielii au *un deficit de fier în ser și o rezervă scăzută în măduvă.* Ei emit ipoteza că o tulburare în metabolismul fierului poate fi un factor patogenic în candidoza cronică a tegumentelor. Davidson și colab. (1980) n-au constatat diferențe semnificative ale fierului în ser și a nivelului feritinei serice, la pacientele cu candidoză vaginală recidivantă, nici chiar în timpul exacerbării simptomelor, față de un lot comparativ de femei neinfestate. Autorii concluzionează că modificările în metabolismul fierului pot fi legate de o candidoză cutanată nu și de una genitală.

Îmbrăcămintea și obiceiurile personale. Multe femei au observat o legătură strînsă între o anumită îmbrăcăminte, în special chiloți de nylon strîmți și apariția simptometor vulvo-vaginitelor micotice. Ventilația mai mică și creșterea temperaturii umede la nivelul perineului, favorizează proliferarea ciupercilor. După o baie apar uneori simptomele vulvo-vaginitelor, datorită probabil clorului din bazinul de înot, care irită mucoasa vaginală și favorizează creșterea ciupercilor. Multe femei au constatat că un spray deodorant, o hîrtie igienică sau vata, determină apariția simptomelor sau le exacerbează pe cele existente. Toți factorii amintiți pot sensibiliza mucoasa la mecanismul patogenic al micozei inducînd simptomele (Sobel 1965).

În practică, de multe ori, este dificil de determinat cauza apariției candidozei vulvo-vaginale ; în candidoza recidivantă, deseori, nu cunoaștem cauza înmulțirii ciupercilor și a apariției infecției ; determinarea și înlăturarea ei este foarte utilă în reușita tratamentului.

La simpozionul internațional asupra vulvo-vaginitelor micotice de la Fort Lauterdale — Florida din iunie 1984, Sobel expune teoriile curente privind *sursele vulvo-vaginitelor micotice recidivante.*

Rezervorul intestinal. Cea mai obișnuită teorie citată este cea care susține că din rezervorul de Candide intestinal, are loc o recolonizare a suprafeței perineale și o reinfectare vaginală (Sousa și colab. 1960 ; Miles și colab. 1977). Într-unul din aceste studii (Miles și colab.) se concluzionează că 100% din femeile cu vulvo-vaginită micotică recidivantă, au simultan culturi pozitive în rect și vagin. Alți autori (Odds și colab. 1979) constată o concordanță de 78%. Sobel (1984) la femeile cu vulvo-vaginită candidozică recidivată, cu o exacerbare acută a simptomelor, constată culturi pozitive simultan în rect la 69%. După un tratament de lungă durată cu Ketoconazol pe cale orală, numai 40% dintre paciente cu recidivă au prezentat culturi pozitive din rect. De altfel Milne și Warnock (1979) într-un studiu prospectiv nu au putut corela reapariția simptomelor cu culturile recoltate pozitive din rect. În plus multe persoane, purtătoare cronice de fungii fecale, par să fie rezistente la colonizarea vaginală cu Candida (Miles 1977). Numeroase studii, arată că după tratamente prelungite cu nistatin oral, în scopul prevenirii reinfecțiilor vaginale, nu s-a redus frecvența recidivelor (Milne 1979 ; Vellupillai 1977). Prin metoda tipizării tulpinilor descrisă de Odds și Abbott (1980), s-a constatat (Sobel 1984) că numai două treimi din tulpinile de Candida din vagin sînt identice cu cele izolate din gura și rectul aceleiași paciente.

Apare deci că rezervorul gastro-intestinal este o sursă potențială de reinfecție, dar importanța acesteia nu trebuie exagerată.

Scanned with OKEN Scanner

Transmiterea sexuală. Rolul transmiterii sexuale, ca o modalitate de inoculare și colonizare a vaginului a determinat discuții considerabile în ultimii ani.

Multe studii au constatat popularea simptomatică a penisului cu ciuperci, la aproximativ 5–25% din bărbații parteneri ai femeilor cu vulvo-vaginite simptomatice (Rodin și colab. 1976 ; Thin și colab. 1977 ; Odds 1982). Colonizarea penisului cu ciuperci este mult mai frecventă printre partenerii sexuali ai femeilor infectate, decît printre bărbați în general (Davidson 1977). Aproximativ 80% din femeile contacte ale bărbaților infectați cu culturi pozitive și numai 32% dintre femeile a căror parteneri nu sînt infectați, sînt purtătoare de ciuperci în vagin (Thin și colab. 1977) (vezi epidemiologia candidozei vulvo-vaginale). Tipizarea arată că în majoritatea cazurilor ambii parteneri au tulpini identice (Odds 1982 ; Meinhof 1982).

Datele expuse incriminează bărbatul ca sursă a colonizării și reinfestării vaginale ; penisul însă poate fi colonizat pasiv în timpul contactului, dar cantități mici de fungii nu sînt capabile de a infecta vaginul (Pentru ca însămînțarea să fie pozitivă, trebuie ca în exsudatul vaginal să existe un număr suficient de organisme ; Odds (1982) a arătat că este nevoie de cel puțin 10^3 ciuperci pe ml pentru a obține o singură colonie).

Chiar dacă transmiterea sexuală este o sursă de infectare vaginală, se acceptă o colonizare de maximum 25% la partenerele bărbaților cu colonii numeroase de penis. Această constatare, și faptul că multe femei cu vulvo-vaginite micotice recidivante sînt inactive sexual, sugerează că contribuția transmiterii sexuale la popularea vaginului cu ciuperci este relativ limitată. Cu toate acestea unii clinicieni consideră necesar să trateze de rutină soțul femeilor cu vulvo-vaginită simptomatică ; aceasta cere confirmarea necesității tratamentului partenerului printr-un studiu prospectiv (Senft 1981).

Cu toate că s-a sugerat că contactele oro-genitale și ano-genitale pot constitui un factor de risc, pentru confirmare sînt necesare investigații epidemiologice, incluzînd și studii asupra tipului.

Recidivele vaginale. Alte considerații importante arată că infecția vaginală recidivantă poate rezulta, după un tratament care nu a dus la eradicarea Candidei din biotopul vaginal. Studiile de microscopie electronică ale celulelor epiteliului vaginal și cervical arată că blastosporii de Candida și în special pseudofilamentele, sînt capabile să traverseze epiteliul intact al mucoasei vaginale. Studiile la microscopul electronic al celulelor descuamate, arată că blastosporii și pseudofilamentele de Candida sînt capabili să invadeze celulele epiteliului intact, fiind capabili să pătrundă în adîncime prin mai multe straturi (Garcia – Tamayo 1982). Aceste fapte sugerează că microorganismul poate sta cantonat în grosimea mucoasei, protejat de agenți antifungici și să reapară în lumenul vaginal, după cîteva săptămîni sau luni, cînd celulele epiteliale cu elemente miceliene ajung la suprafață și se descuamează, datorită procesului fiziologic cunoscut. Această ipoteză a persistenței candidelor intracelular in vivo, cere a fi verificată, dar explică apariția culturilor pozitive, după tratament și multe culturi negative, la femeile inactive sexual și cu culturi rectale negative.

Odds (1979) trecînd în revistă literatura, concluzionează că aproximativ 20–25% din femeile care răspund clinic la antifungice topice, cu culturi

Scanned with OKEN Scanner

negative la terminarea tratamentului, după 30 de zile, au fost găsite cu culturi vaginale pozitive. Acestea au fost interpretate ca reinfecții, dar pot fi adevărate recidive. Folosind șobolanul ca animal de experiență, Sobel (1984) constată un fapt asemănător, observînd reapariția culturilor vaginale pozitive la 30 și 60 de zile, după tratament cu Ketaconazol oral. Șobolancele au fost inactive sexual, au avut culturi rectale negative și au prezentat în vagin culturi de Candida identice, de fiecare dată. Studii longitudinale în clinică, la pacientele care au primit mult timp Ketaconazol oral, au arătat că mai mult de jumătate prezintă recidive posttratament, cu tulpini identice la culturile vaginale succesive.

Indiferent de sursa colonizării, care diferă de la o femeie la alta, unele femei au episoade rare, iar la altele candidoza continuă să fie o plagă, prin episoade simptomatice recurente, în absența factorilor predispozanți cunoscuți. Răspunsul poate rezida în mecanismul vaginal de apărare, care poate preveni colonizarea vaginală sau exacerba simptomele bolii.

Mecanismele de apărare ale colpoecosistemului împotriva C. albicans

Este cunoscut puțin mecanismul natural al vaginului de a se opune colonizării și infecției cu C. albicans.

Anticorpii tractului genital. În ser și în glera cervicală s-au identificat anticorpi anti-Candida albicans la femei cu candidoză vaginală simptomatică și asimptomatică (Mathur 1977 ; Hobbs 1977). Schimbarea titrului de anticorpi, locală și sistemică nu ajută la diagnostic. Imunoglobulina dominantă anti-Candida este IgA, mai ales cea din secreția cervicală (SIgA). În tractul gastro-intestinal anticorpii IgA, previn colonizarea mucoasei prin aglutinarea microorganismelor și reducerea aderenței la celulele intestinale. Cu toate că IgA cervicală anti-Candida poate avea același efect, nu a fost probată eficacitatea ei ; femeile pot avea o colonizare cronică asimptomatică sau o vaginită recidivată simptomatică cu aceleași tulpini de Candida, în prezența de abundenți anticorpi cervicali.

Imunitatea mediată celulară. Cu toate că pacientele imunocompromise, care primesc steroizi sau alți agenți imunosupresivi au un risc mai mare de a dezvolta vulvo-vaginite candidozice simptomatice, rolul imunității celulare, în prevenirea colonizării vaginale este neclar, datorită probabil naturii superficiale a infecției mucoasei cu fungii. Adultele sănătoase fără sau cu colonizarea asimptomatică a vaginului sau cu vulvo-vaginită candidozică simptomatică au o reacție cutanată normală de hipersensibilitate întîrziată la administrarea antigenului fungic. Similar, la marea majoritate a femeilor, inclusiv la cele cu vulvo-vaginite candidozice recidivante, studiile limfocitelor in vitro au arătat o stimulare normală, nemodificată. Cînd antigenul Candida este folosit pentru stimularea proliferării limfocitelor s-au obținut rezultate contradictorii. Unii autori (Hobbs 1977 ; Witkin 1983) au constatat la femeile cu vulvo-vaginite recidivante o diminuare a stimulărilor limfocitelor T.

Celulele fagocite. Cu toate că fagocitele constituie un mecanism important de apărare împotriva invaziei sistemice, nu este clar dacă fagocitoza este implicată ca mecanism de apărare a mucoasei vaginale superficiale (Diamond și colab. 1978). Leucocitele sînt absente în exsudatul vaginal în vaginita candidozică, datorită probabil naturii superficiale a infecției mucoasei.

Scanned with OKEN Scanner

Flora vaginală. Bacteriile normale care populează vaginul constituie probabil mecanismul cel mai important de apărare împotriva colonizării cu Candida. Studii experimentale, pe șoareci „germ free" au arătat ușurința cu care aceste animale suferă colonizarea gastro-intestinală cu ciuperci, în contrast cu lotul martor de șoareci ținuți în mediu obișnuit. Rolul protector al florei vaginale este demonstrat de rapida dezvoltare a fungilor și instalarea simptomelor, după administrarea sistemică sau locală de antibiotice. Lactobacilii au rolul determinat în prevenirea populării vaginului și în dezvoltarea simptomelor vulvo-vaginitei micotice (Odds 1979). Leucocitele sînt absente în exsudatul vaginal, în vaginita candidozică obișnuită, datorită propabil naturii superficiale a infecției. La pacientele cu vaginite micotice simptomatice numărul de lactobacili este scăzut (Auger 1980) ; Candida albicans are potențialul de a elabora substanțe active bacteriostatice ; studii in vitro au demonstrat că ciupercile din genul Candida, pun în libertate produse care inhibă dezvoltarea lactobacilului și a unor germeni Gram-negativi. În laborator s-a constatat că atașarea ciupercilor la celulele epiteliale exfoliate este mai redusă cînd acestea au fost preincubate cu bacili lactici.

5.4. Manifestări clinice

Cu toate că micoza vaginală nu are consecințe deosebite pentru sănătate și viață, în majoritatea cazurilor determină simptome supărătoare și neînțelegeri sexuale. Dintre vulvo-vaginitele micotice 17—19% sînt asimptomatice. Simptomele variază de la pruritul discret apărut premenstrual (prurit ondulant), pînă la o simptomatologie intensă, care obligă bolnava să se prezinte la medic, ca o urgență ginecologică. Simptomele, de obicei, se instalează brusc și încep cu cîteva zile înaintea menstrei. În cazurile medii, cele mai comune simptome sînt *pruritul și usturimile.* Cînd o femeie acuză prurit sau/și usturime vulvară, va fi suspectată o candidoză, pînă ce poate fi probată o altă maladie. Pruritul vulvar este simptomul cardinal și este prezent la 90% din paciente. El este intens cu exarcerbări în timpul micțiunilor și noaptea ; este etichetat de Repina și colab. (1985), ca „epuizant". Este mai intens în cazul prezenței C. albicans, decît cînd factorul etiologic este Torulopsis glabrata. În vaginita acută apare usturimea în tot cursul urinatului, cunoscută ca „vulvar dysuria" ; ea determină uneori un fals diagnostic de cistită (C. albicans este rar agentul etiologic al cistitei sau al uretritei acute). Pruritul poate determina relații sexuale încordate, insomnie, iritabilitate ; uneori datorită lui este solicitat psihatrul. Există de obicei o corespondență între severitatea pruritului și numărul de microorganisme din secreție ; pacientele fără prurit au relativ puține microorganisme în exsudatul vaginal. El este determinat de descuamarea masivă a epiteliului vulvar, cu scăderea pH-ului local. Pruritul este localizat la vulvă, deoarece infecția interesează în special organele genitale externe și vaginul nu posedă terminațiuni nervoase necesare detectării lui.

La un număr redus dintre bolnavele cu candidoză vulvo-vaginală cronică nu se constată semne clinice, ele prezentînd ca unic simptom al mi-

Scanned with OKEN Scanner

cozei, o *manifestare alergică*, pruritul apărut la cîteva minute pînă la o oră după contactul sexual cu un partener cu candidoză și care dispare după cîteva ore pînă la 2–3 zile. Examenul clinic arată, în această perioadă, o hiperemie vulvară. Culturile pe mediul Sabouraud sînt pozitive. Dintre acestea 2/3 au prezentat o vulvo-vaginită micotică în antecedente, cînd s-a produs sensibilizarea ; la cealaltă treime sensibilizarea s-a produs probabil lent, fără a declanșa boala clinică, starea de sensibilizare observîndu-se numai prin reacția mucoasei, la venirea în contact cu ciuperca.

După unii autori infecțiile fungice vulvo-vaginale parcurg patru etape, de intensitate diferită, reprezentînd tot atîtea stadii în evoluția maladiei : eritematos, eritemato-pseudomembranos, pseudomembranos și purulent. Pentru parcurgerea acestor stadii de evoluție spontană sînt necesare 8–10 zile.

Pe mucoasa intens hiperemiată constatată la începutul bolii, în *stadiul eritematos*, în al doilea stadiu *eritemato-pseudo-membranos* apar pete albicioase de mărimea unor gămălii de ac, care cresc progresiv și confluează formînd *adevărate false membrane* cu aspect catifelat ; ele amintesc muget-ul, format din micelii, amestecate cu polinucleare și celule epiteliale aderente la peretele vaginal. Falsele membrane greu detașabile la început, la scurt timp după apariție, lasă în urmă o zonă sîngerîndă ; după un timp spre sfîrșitul *stadiului pseudomembranos* cînd se atenuează și simptomatologia clinică, se desprind cu ușurință. În *stadiul purulent* lumenul vaginal este plin cu un lichid vîscos cu grunji alb-verzui, de aspect cremos, ca laptele coagulat, provenit din lichefierea enzimatică, leucocitară și microbiană a falselor membrane.

Secreția caracteristică albicioasă, grunjoasă, brînzoasă predomină în regiunea vulvară ; ea nu pătează chilotul, neexistînd o scurgere vaginală.

Mirosul slab, acru, trecător este acuzat de puține bolnave.

Dispareunia de intromisiune este datorată edemului și leziunilor de grataj.

Escoriațiile vulvare sînt determinate de scărpinat.

Edemul și eritemul labiei mici este frecvent observat. Cînd edemul este accentuat introducerea speculului nu este posibilă ; spălăturile locale cu bicarbonat diminuează edemul, permițînd introducerea speculului. O ameliorare imediată poate fi obținută prin badijonare cu violet de gențiana 1% în soluție apoasă (care însă pătează lenjeria).

La *examenul cu speculul* sau cu valvele se constată rareori o hiperemie a vaginului ; el este presărat cu formațiuni albe, asemănătoare aftelor ; uneori hiperemia vulvo-vaginală se poate extinde în regiunea perineală și vulvară.

Exsudatul vaginal are pH-ul $< 4{,}5$.

Datorită simptomelor foarte supărătoare și frecventelor recidive, dintre femeile cu vulvo-vaginite, cel mai frecvent cele cu candidoză prezintă o psihoză, cu reducerea sau suprimarea raportului sexual. Deseori bolnavele cu candidoză, mai ales cele cu recidive, au o obsesie în privința igienei lor locale ; cu puține excepții, femeile cu candidoze vulvo-vaginale sînt foarte curate, îngrijite.

Scanned with OKEN Scanner

5.5. Diagnostic

Diagnosticul candidozei vulvo-vaginale numai pe aspectul clinic este, în general, nesigur. Pentru precizarea diagnosticului sînt necesare, un tablou clinic caracteristic și constatarea microorganismului la microscop sau în cultură.

În diagnosticul complet al micozelor vulvei și vaginului este necesar să se țină seama de următoarele elemente :

a) *Principala sursă de infecție a vaginului este tractul digestiv.* Din intestin peste podul perineal, mai ales cînd calea este scurtată (ruptură de perineu), trecerea fungilor în vagin se face cu multă ușurință. Din acest motiv mai ales în cazul vulvo-vaginitelor recidivante, depistarea focarelor micotice ale gurii (cînd organismul se constată în salivă, este important de a discuta cu pacienta despre activitatea sexuală oro-genitală) și intestinului este obligatorie, în vederea unei terapeutici adecvate. Nu se va omite nici identificarea atentă a unor surse de autoinfecție cutanată sau periunghială.

b) *Vulvo-vaginitele micotice,* la rîndul lor, *constituie surse potențiale de infecție pentru tractul genital și urinar propriu.* Rinichiul reprezintă, uneori, un organ țintă pentru infecția cu Candida iar pielonefrita candidozică este o *entitate clinică de cele mai deseori ignorată.*

c) Vaginul matern reprezintă cea mai importantă *sursă de infecție micotică* pentru făt și nou-născut, la prematuri boala evoluînd uneori fatal.

d) Infecțiile micotice vulvo-vaginale se transmit la partener, candidoza genitală fiind o maladie sexuală transmisibilă.

e) Mucoasa vaginală, datorită *structurii histochimice caracteristice* opune rezistență pătrunderii fungilor în profunzimea sa. Hormonii ovarieni stimulează producerea în straturile cornos și intermediar a compușilor de tip glicogen, care conțin grupări S–S favorizează proliferarea ciupercilor. Din contră, în stratul granulos se concentrează substanțe cu gruparea – SH care opresc infiltrarea infecției fungice și explică localizarea ei numai la suprafață sau în structurile superficiale ale epiteliului.

g) Organismul are două faze de creștere. Cînd este comensal el există în colposistem predominant sub formă de blastospori, iar în timpul infecției vulvo-vaginale predomină pseudofilamentele.

f) Deoarece mai mult de 95% din agenții fungici ai vulvo-vaginitelor sînt specii din genul Candida, în diagnosticul de laborator mă voi referi în special la aceasta.

Eficiența examenelor de laborator pentru diagnosticul micozelor vulvo-vaginale depinde de următorii factori :

Timpul optim de recoltare a probelor vulvo-vaginale : Recoltarea produsului biologic se face la cel puțin 48 de ore după ultimul raport sexual, aplicare de medicamente, contraceptive locale sau spălătură vaginală ; este de preferat perioada premenstruală cînd fungiile proliferează mai intens.

Modul de recoltare a secreției vaginale : pentru obținerea materialului necesar identificării microscopice și prin culturi, se folosește un specul sau valve nelubrefiate, umezite cu o soluție salină. a) se prelevează cu ansa,

Scanned with OKEN Scanner

pipeta Pasteur sau cu o sondă metalică conținut vaginal sau grunji caracteristici, sau b) se spală vaginul cu 5–10 ml ser fiziologic steril, se decantează suspensia în eprubeta sterilă, care se trimite la laborator sau c) cu chiureta de șalazion se raclează sistematic straturile superficiale ale mucoasei vaginale și vulvare, pentru antrenarea fungilor aderenți la epiteliu sau situați sub primele straturi celulare. Prelevarea cu chiureta se face mai corect de la nivelul joncțiunii muco-cutanate a vulvei și introitului vaginal și este indicată în mod special, în formele eritematoase, uscate, fără exsudat, întîlnite mai frecvent la fetițe și la femeile în vîrstă.

Pentru diagnosticul agenților fungici la nivelul vulvei și vaginului, *se utilizează trei grupe de metode : examenul preparatului extemporaneu, examenul preparatului fixat colorat și examenul prin culturi.* Acestea se pot completa cu investigații specifice de determinare și identificare a speciilor de fungi, de analiză a unor parametri de sensibilitate la antifungice etc.

Examenul preparatului extemporaneu

Materialul recoltat se depune pe lamă și se omogenizează cu ser fiziologic, soluție Ringer sau coloranți vitali (roșu neutru 0,5%, albastru crezil 0,5%, albastru de toluidină 0,1% etc.). Prin adăugarea pe lamă a unor picături de hidroxid de potasiu 10% sau 20%, șansele de diagnosticare a candidozei cresc ; această substanță lizînd elementele celulare și bacteriile, ajută la o vizualizare mai bună a candidelor. Cînd produsele recoltate sînt mai consistente se desfac grunjii cu o altă lamă, prin apăsare, pentru desfacerea conglomeratelor epitelio-filamentoase-miceliene. Candidele apar la microscop sub formă de *blastospori* (levuri) mici, izolați, de 3–4 microni, ovali sau burjonați, și/sau de *pseudofilamente miceliene*, articulate, cu extremități rotunjite, avînd, la punctele de joncțiune, elemente burjonate sau ciorchini de blastospori ; acestea din urmă trebuie căutate la marginea conglomeratelor. Celulele de Geotrichum sînt mari, rectangulare, cu capete drepte sau rotunjite, iar cele de Aspergillus sînt mici, rotunde, de culoare negru-verzuie.

Metoda este simplă, la îndemîna oricărui medic care dispune de un microscop și trebuie obligatoriu să facă parte din examenul ginecologic al fiecărei bolnave. Identificarea fungilor cere oarecare rutină, rezultatul fiind determinat de experiența observatorului, dar, cu puțin efort și bunăvoință, orice medic poate identifica ciuperca. Prin acest examen, se pun în evidență elementele fungice la mai mult de jumătate din paceintele cu vulvo-vaginită cronică ; *în vulvo-vaginitele micotice acute examenul extemporaneu este de mai mare utilitate, avînd o valoare apropiată de a celui prin culturi.* Pe preparatul proaspăt cu hidroxid de potasiu, McLenan (1972) constată prezența Candidei la 84,5% din pacientele cu culturi pozitive pe mediul Sabouraud (din acest motiv unii medici recomandă efectuarea culturilor la examinarea inițială).

Examenul preparatelor fixate-colorate

Preparatele cu conținut vaginal sau vulvar, după fixare, se colorează în mod obișnuit cu albastru de metilen, Giemsa sau Gram. În candidoze, aspectul frotiului colorat Gram este caracteristic : pseudomiceliile și levurile se colorează intens Gram pozitiv, predomină, de cele mai multe ori, flora alcătuită din bacili, mai rar coci Gram pozitiv, flora Gram negativă fiind absentă ; blastosporii ovali de 3/5 μ, sînt colorați intens Gram pozitiv,

Scanned with OKEN Scanner

iar pseudofilamentele apar ca niște „tuburi" sau de forma „bastoanelor bambus". Prin coloraţia Gram, Eddie (1968) consideră că se poate diagnostica infecţia micotică la 70% pînă la 100% din bolnave ; prin această metodă noi am pus diagnosticul la 61% din femeile cu candidoză (Ciucă, Landesman, 1973).

Metoda este utilă pentru depistări în masă, neimpunînd o cercetare urgentă, preparatele fixate colorate putînd fi păstrate timp îndelungat. Prin ea se observă mai bine morfologia ciupercilor, putîndu-se inventaria şi biocenoza existentă şi citologia vaginală. Metoda *are dezavantajul* că permite identificarea elementelor fungice numai la 60% din femeile la care culturile sînt pozitive. În candidoza acută, însă, frecvenţa rezultatelor pozitive este identică cu cea obţinută prin culturi.

Pe frotiul Babeş-Papanicolaou organismul se constată la mai puţin de 50% din femeile cu candidoză, cu culturi pozitive pe mediul Sabouraud (McLenan, 1972).

Pentru obţinerea detaliilor de structură a fungilor se utilizează mai frecvent, una din următoarele metode : *coloraţia Pass* (acid periodic – Schiff) pune în evidenţă conţinutul polizaharidic al elementelor micotice care apar colorate roşu-vişiniu-purpuriu ; *coloraţia Mallory* (hematoxilină-eozină urmată de coloraţie Gram modificată) colorează pseudomiceliile şi blastosporii în albastru violet închis, fungii fiind puşi în evidenţă foarte clar pe fondul palid al preparatului. *Coloraţia cu impregnare argentică* conturează levurile, pseudofilamentele etc.

Pentru precizarea diagnosticului, unii autori (Charles, 1980) recomandă, ca prim gest, recoltarea conţinutului vaginal pe trei lame pentru următoarele investigaţii : o lamă pentru determinarea blastosporilor, pseudomiceliilor şi trichomonasului, pe preparat proaspăt. Un al doilea preparat proaspăt la care se adaugă o picătură din soluţia de hidroxid de potasiu 10% sau 20% ; are loc o liză a elementelor celulare (înlătură posibilitatea de a observa motilitatea trichomonasului), favorizînd observarea fungilor. A treia lamă, colorată Gram pentru punerea în evidenţă a gonococilor şi a speciilor de Candida.

Examenul prin culturi

Recoltatul vulvar, vaginal sau din col se însămînţează pe mediul Sabouraud simplu sau cu adaos de antibiotice. Roberts (1976) raportează rezultate satisfăcătoare însămînţînd probele pe un mediu Sabouraud cu geloză, peptonă, agar şi antibiotice (penicilină 20 u/ml, streptomicină 40 u/ml, gentamicină 5 mg/ml, cloranfenicol 16 mg/ml). Eprubeta sau placa Petri cu mediu însămînţat se incubează 72–96 de ore la temperatura camerei sau, cînd este necesar un rezultat mai rapid, la 37°C timp de 36–48 de ore.

Coloniile de fungi pot avea aspect alb-cremos (C. albicans) alb-cenuşiu şi mat (C. Krusei), roşu (Rodotorula) negricios (Aspergillus niger) etc.

Metoda culturilor este indicată atunci cînd prin examenele preparatului extemporaneu şi al preparatului fixat colorat, nu s-a descoperit agentul micotic, la femeile suspecte de candidoză vulvo-vaginală. Această metodă îşi are, de asemenea, indicaţii cînd după tratament se face controlul vindecării şi cînd se impune izolarea ciupercii pentru antifungigramă, în cazul micozelor recidivante sau rezistente la tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea candidelor în cultură este nepotrivită pentru diagnostic în absența semnelor clinice ; o cultură pozitivă nu confirmă faptul că ciuperca este cauza vaginitei. O parte din femeile sănătoase pot avea colonii de Candida în flora lor vaginală ; ele nu trebuie tratate dacă nu prezintă simptomele candidozei.

Determinarea și identificarea speciilor de Candida

Deoarece morfologia săracă nu dă posibilitatea identificării pînă la specie a tulpinilor de Candida, se recurge la următoarele metode :

Cultura pe mediul P.C.B. (cartof-morcov-bilă). După 48 de ore de incubație de 37°C, se obține apariția de pseudofilamente și clamidospori de 6–12 microni diametru, caracteristici pentru C. albicans.

Mediul Nickerson (complex sintetic polibismut sulfit), care după unii autori (Sweet 1985) este cel mai sensibil, permite identificarea rapidă a C. albicans, ale cărei colonii brune, cu centrul negru și cu filamentizare periferică se detașează net pe fondul albastru, deosebindu-se radical de toate celelalte specii de Candida.

Metoda de filamentizare în ser „Taschdjian". După incubare de 2–4 ore în ser proaspăt de om, cal, bou, la 37°C, levurile de C. albicans, rareori și cele de C. stellatoidea formează filamente tubulare.

Metoda culturilor pe lama „Rivallier-Seidel". Pe lame acoperite cu mediu gelozat, C. albicans crește rapid în culturi filamentoase cu mare bogăție de blastospori.

Metoda de imuno-fluorescență directă, foarte sensibilă permite identificarea C. albicans în frotiurile vaginale. Preparatele cu exsudat vaginal uscate la aer, se fixează cu acetonă. În primul timp al reacției, frotiurile se acoperă cu ser anti-Candida albicans, iar în al doilea timp se tratează cu ser fluorescent antiglobulina umană, cuplat cu izotiocianat de fluoresceină. Examenul la microscopul cu fluorescență, permite în cazul C. albicans, identificarea în jurul blastosporilor sau a pseudofilamentelor a unui strat periferic puternic fluorescent, a cărui mărime și intensitate este în raport direct cu patogenitatea ciupercii și cu intensitatea fenomenelor clinice.

Metoda imunofluorescenței indirecte pune în evidență stratul de anticorpi specifici nefluorescenți, determină titrul de anticorpi anti-Candida. Titrul de 1 : 64–1 : 28 și mai mare, indică un proces inflamator acut (Repina și colab., 1985). Reacția de imunofluorescență indirectă efectuată în dinamică, arată evoluția procesului inflamator, scăderea titrului de anticorpi, atestînd eficacitatea tratamentului ; Repina și colab. (1985) din Leningrad constată scăderea titrului în timpul tratamentului la 35% dintre bolnave.

Metoda Pagano-Levin-Trejo utilizează mediul Sabouraud gelozat, cu adaus de 0,1‰ de trifeniltetrazoliu. Levurile reduc trifeniltetrazoliu încorporat în mediu, care se pigmentează într-o gamă de tente, mergînd de la alb-necolorat la C. albicans, alb-cenușiu la C. Krusei, roz-pal la C. pseudotropicalis, roșu-violet intens la C. tropicalis etc.

Zimograma se bazează pe cercetarea capacității diferențiate de fermentarea glucozei, galactozei, maltozei, zaharozei și lactozei, de către diferitele specii de candida. Fermentația este indicată de apariția bulelor de gaz și de virarea în roșu a mediului.

Scanned with OKEN Scanner

Auxonograma completează, la nevoie, datele obținute prin zimogramă. Coloniile diferitelor specii de Candida cresc numai la nivelul discurilor de difuziune ale zaharurilor (discuri impregnate cu zaharuri), pe care sînt capabile să le asimileze.

Diferențierea speciilor de Candida se poate obține prin *investigarea necesităților în vitamine.* C. albicans și C. tropicalis necesită pentru creștere biotina ; C. pseudotropicalis are nevoie de biotină și acid nicotinic ; C. parakrusei necesită tiamină, acid nicotinic, acid pantotenic și piridoxină iar C. Krusei crește fără vitamine.

Reacția de coaglutinare pentru Candida albicans cu reactiv stafilococic specific, diferențiază C. albicans de celelalte specii de Candida care nu reacționează la acest reactiv.

Antifungigrama este determinarea sensibilității unei tulpini de ciupercă, prin metoda diluțiilor seriate sau a discurilor de hîrtie, la diferite antimicotice (nistatin, amfotericin, pimaricin, tricomicin, clotrimazol, miconazol, candicidin, nifuratel etc.). Metoda este indicată în cazuri speciale de micoze recidivante și rebele la tratament, pentru a ajuta pe clinician în orientarea terapeuticii specifice sau pentru studiul selectării unor sușe de fungi patogeni cu noi parametri biologici.

Valoarea metodelor de laborator în diagnosticul micozelor vulvo-vaginale.

Analiza comparativă a eficienței metodelor de diagnostic de laborator a micozelor vulvei și vaginului ne arată următoarele :

– frotiul vaginal extemporaneu sau fixat colorat, are valoare numai cînd este pozitiv, în această situație valoarea lor fiind aceeași ca și a culturii pozitive ;

– pentru excluderea infecției micotice nu ne putem sprijini pe frotiul vaginal negativ, ci numai pe rezultatul negativ al culturii ;

– o singură cultură negativă nu ne oferă certitudinea totală ; sînt necesare cel puțin două culturi negative efectuate la 48–72 de ore interval ;

– în micozele vulvo-vaginale manifestate clinic, examenele preparatelor extemporaneu, fixat-colorat și prin culturi, dau rezultate valorice foarte apropiate, mergînd pînă la identitate ;

– în micozele cronice, inaparente sau la femeile clinic sănătoase, ale căror parteneri sexuali suferă de micoze genitale, valoarea culturilor este net superioară.

Alegerea metodei optime pentru diagnosticul micozelor vulvo-vaginale

Pentru identificarea fungilor în secreția vaginală, metodele de laborator trebuie folosite în felul următor :

– *Examenul preparatului extemporaneu* se efectuează pe loc în cabinetul de consultație de ginecologie din policlinică sau spital. În lipsa unui microscop se va trimite laboratorului clinic fie o suspensie de secreție vaginală în ser fiziologic, fie un tampon steril pe care s-a prelevat produsul patologic.

– *Frotiurile vaginale fixate-colorate* permit confirmarea diagnosticului de micoză și sînt indicate acolo unde este necesară inventarierea biocenozei existente.

Scanned with OKEN Scanner

– *Culturile* sînt indicate cînd examenele extemporaneu și al preparatelor fixate-colorate, nu au pus în evidență agentul micotic, deși se bănuiește clinic, în toate cazurile cînd se efectuează controlul tratamentului, atunci cînd este necesară izolarea ciupercii pentru determinare și antifungigramă.

5.6. Complicații

Candidoza vulvo-vaginală dă complicații la femei cu tulburări metabolice (cu diabet, neoplasme, ciroză, caşexie), la persoane cu rezistență naturală scăzută (cu hipogamaglobulinemii, nou-născuți, bătrîni), și la persoane care fac tratamente prelungite cu antibiotice, citostatice, cortizon. Din torentul circulator, candidele disemineaz, preferențial, în unele organe ca rinichi, miocard, și meninge ; ele se pot, însă, localiza în toate viscerele ; s-au descris infecții endouterine, salpingite, infecții digestive etc. ; localizările cardiacă și encefalică sînt aproape totdeauna mortale ; septicemiile cu Candida sînt greu de tratat.

În țesuturi Candidele se constată atît sub formă de clamidospori cît sub formă de pseudofilamente ; rar este prezentă numai o singură formă (Bennett, 1983). Leziunile viscerale sînt caracterizate prin necroză și un răspuns inflamator neutrofil. Neutrofilele, *in vitro*, distrug celulele de Candida și desfac segmentele de pseudofilamente, sugerînd rolul major al lor în apărarea împotriva fungilor (Rose și colab., 1978).

Candidoza orală se prezintă sub forma unor plăci albe, aderente, confluente, pe mucoasa bucală, faringiană și pe limbă. Aceste leziuni sînt, de obicei, nedureroase, dar fisurile de la colțurile gurii, determinate de fungi, pot fi dureroase.

La nivelul *esofagului și tractului gastrointestinal* pot apărea una sau multiple mici ulcerații superficiale. Leziunile esofagiene se localizează în special în treimea distală și cauzează disfagie și durere substernală. Alte asemenea leziuni sînt asimptomatice, dar au importanță la pacientele cu leucemie, la care, prin sistemul port, poate disemina candidoza (Bennett, 1983).

Leziunea cea mai comună la nivelul aparatului urinar diseminată hematogen, este *abcesul renal. Invadarea vezicii* este consecutivă diseminării din leziunea renală sau, mai des, ca urmare a unei cateterizări sau introducerii unor instrumente pe uretră, la paciente cu diabet zaharat sau în tratament cu antibiotice cu spectru larg. Leziunile sînt asimptomatice sau benigne. Rar are loc o invazie retrogradă, într-un rinichi ptozat în pelvis, în care produce o necroză papilară. Candidoza este rar cauza *infecției urinare* ; diagnosticul se pune pe prezența a mai mult de 10^5 fungi pe mililitru de urină, constatată la culturi repetate. Grünberg și colab. (1978) observă candidoza aparatului urinar mai frecvent la bolnavele spitalizate ; ei au izolat specii de Candida la 39 din 3 157 de bolnavi spitalizați, cu infecții urinare și numai la 6 din 2 532 de paciente cu infecții urinare în practica de cabinet. Cu toată creșterea vulvo-vaginitelor candidozice raportată în ultimii ani, nu pare să existe o creștere corespunzătoare a incidenței infecției candidozice urinare.

Scanned with OKEN Scanner

Proporția de bărbați și femei cu candidoze ale tractului urinar este de 1 la 4, distribuția fiind datorată frecvenței mari a vulvo-vaginitelor micotice și scurtimii uretrei la femeie.

Micoza endometrială a fost raportată la examenele histologice ale uterului, la femeie care au primit tratamente cu progestative pentru endometrioză, mai mult de 3 ani (Rodriguez, 1972) ; autorul a descoperit numeroase micelii pe endometru, fără interesarea miometrului.

Candidoza diseminată are un tablou clinic asemănător cu al șocului septic, produs de bacterii gram-negative : febra este cea mai comună manifestare clinică, la care se mai adaugă hipertensiunea, peteșii ale tegumentelor, confuzie mintală și insuficiență renală, cu puține localizări decelabile. Candidemia nu implică totdeauna o septicemie candidozică. Diagnosticul se pune prin însămînțarea sîngelui pe mediul Sabouraud ; culturile trebuie incubate minimum 30 de zile, înainte de a le raporta ca negative (Robert, 1976). Unul sau mai multe *abcese retiniene* pot apărea și se extind ușor la umoarea vitroasă ; pacienta acuză durere orbitară, vedere voalată, scotoame. *Candidoza pulmonară* diseminată hematogen, este vizibilă la o radioscopie pulmonară, la care se constată numeroase abcese. *Candidoza endocardului* este mai frecvent o complicație a administrării intravenoase cu materiale nesterile, prin introducerea unei soluții infectate sau a cateterului contaminat ; se produce, de obicei, la femei cu o boală vulvară preexistentă și nu poate fi diferențiată de o endocardită bacteriană. Rar focarele diseminate determină *meningită, osteomielită, leziuni pustuloase ale pielii, miozite și abcese ale sistemului nervos central. Artritele candidozice* pot fi datorate unei diseminări hematogene sau introducerii unei proteze de plastic în articulație.

Complicațiile din cursul sarcinii, la făt și la nou-născut sînt mai frecvente (vezi candidoza vulvo-vaginală în timpul sarcinii).

5.7. Tratament

La jumătate din femeile cu fungi în vagin, aceștia sînt comensali și nu determină nici un simptom. *Cea mai mare parte din clinicieni, nu recomandă tratament decît dacă bolnava prezintă simptome* (Comitet O.M.S., 1981). În cazurile cu candide saprofite, va trebui asanat vaginul numai la gravide (vezi candidoze vulvo-vaginale la gravide) și la femei în tratament cu antibiotice sau/și corticoizi.

Fungii sînt, în general, comensali și numai facultativ patogeni ; dacă putem depista și factorii predispozanți (vezi patogenia candidozei) vor fi înlăturați și aceștia ; determinarea lor este obligatorie în vulvo-vaginitele recidivante.

In imensa majoritate a cazurilor candidoza vulvo-vaginală rămîne cantonată la nivelul vulvei și vaginului, necesitînd un tratament local. Acest fapt are marele avantaj de a beneficia de medicamentele antimicotice actuale, care acționează, în majoritate, numai prin contact. La această

Scanned with OKEN Scanner

medicație, care constituie principalul mijloc terapeutic, se poate adăuga, ca tratament adjuvant, unele din medicamentele folosite înainte de descoperirea nistatinului (1950).

Violetul de gențiană. Înainte de introducerea nistatinului și a derivaților de imidazol, tratamentul de elecție în candidoză a fost cu violet de gențiană 1% în soluție apoasă. Acest colorant este încă întrebuințat în tratamentul candidozei vulvo-vaginale, în special cînd alte tratamente au rămas fără rezultat. Roos și colab. (1980) recomandă, în prezent, în candidoză, ca tratament de elecție, badijonări cu violet de gențiană, iar Cave (1983) indică badijonările vaginale cu violet de gențiană 5%. Pentru un rezultat optim, vaginul trebuie badijonat de 3 ori pe săptămînă pentru minimum două săptămîni ; trebuie tratată mucoasa vaginală, inclusiv fundurile de sac și colul. Acest tratament se face, de obicei, ambulator ; spitalizarea este necesară numai dacă simptomele includ și un edem marcat al labiilor mici. În toate cazurile de vaginite, cu C. albicans sau C. glabrata, violetul de gențiana în soluție apoasă are un efect imediat ; atît Candida albicans cît și Torulopsis glabrata sînt foarte sensibile la acest agent. Folosirea lui de rutină, în momentul diagnosticării micozei, determină o creștere a eficacității altor substanțe micotice (Brown, 1984).

După introducerea speculului, secreția vaginală se îndepărtează cu un tampon de vată. Cu un alt tampon îmbibat cu soluție colorantă (tampon de vată care nu se stoarce), se „pictează" colul, toate fundurile de sac și peretele vaginal anterior și posterior, care se observă prin deschiderea speculului ; speculul este rotat apoi cu 45 de grade și se badijonează pereții laterali ; se rotează din nou și se extrage ușor, după ce se curăță excesul de substanță colorantă cu un tampon de vată ; se badijonează apoi cu soluție fungicidă introitul, labiile și regiunea perineală ; se aplică o compresă.

Alte forme de aplicare a violetului de gențiană ca tampon de vată introdus de pacientă sau geluri, nu sînt eficace (Friedrich, 1985).

Violetul de gențiană este bine suportat și rar determină iritație locală ; este mai greu acceptat de paciente, deoarece pătează tegumentele vulvo-perineale și lenjeria și restrînge contactele sexuale.

Antibioticele anticandidozice actuale administrate pe cale orală nu acționează decît local, nu trec decît foarte puțin, practic niciodată, bariera digestivă și nu ajung în circulație și nici la nivelul mucoasei vaginale. Deci, numai tratamentul local poate acționa asupra candidozelor vaginale.

Antibioticele anticandidozice sînt, în general, poliene — substanțe organice care conțin în molecula lor duble legături conjugate — izolate din diferite specii de streptomyces.

Nistatinul, o tetraenă izolată în 1950 dintr-o tulpină de Streptomyces noursei, are, în prezent, cea mai largă întrebuințare în tratamentul candidozei. Antibiotic cu acțiune locală, are o eficacitate remarcabilă fungistatică și fungicidă. Este solubil în lipide, proprietate utilă antifungicelor, pentru a acționa asupra sterolilor din peretele majorității ciupercilor format din chitină (constituită dintr-un polizaharid și lipide) ; permeabilitatea membranei celulare este, astfel, modificată, rezultînd o pierdere a potasiului și a altor constituienți celulari. Slaba sa solubilitate în apă, face ca, administrat pe cale bucală, să se absoarbă extrem de puțin (concentrația sanguină obținută este foarte slabă, 2–9 mcg/ml), să nu atingă în sînge și țesuturi o

Scanned with OKEN Scanner

concentrație suficientă, să fie ineficace. Practic, netraversînd bariera digestivă, eliminîndu-se în întregime prin fecale, *administrarea lui pe cale digestivă este inutilă* : ea este indicată numai cînd se urmărește sterilizarea tubului digestiv. Este complet lipsită de toxicitate. Nistatina nu este activă asupra bacteriilor. Pentru acest fapt ea este folosită în laborator pentru a asigura sterilitatea fungică a mediilor de cultură microbiene.

Se utilizează numai local în ovule conținînd 100 000 pînă la 200 000 u. de nistatin (industria noastră farmaceutică fabrică comprimatele vaginale de nistatină care conțin 200 000 u.i., și ovule cu nistatină conținînd 150 000 u.i.). Trebuie introduse două comprimate vaginale pe zi, timp de cel puțin 14 zile ; tratamentul nu se întrerupe în timpul menstrei ; durata tratamentului trebuie respectată, deoarece, scurtînd timpul, se mărește riscul de a face recidive. La nivelul vulvei și a pătrimii externe a vaginului se va administra nistatin cremă sau pomadă 5 000 000 u. la 20 g sau pastă cu apă 2 000 000 u. la 10–15 g, la care se poate adăuga hidrocortizon (cu acțiune antimicotică și antipruriginoasă), anestezină sau novocaină și bicarbonat de sodiu. Cînd vulva este edematiată, se va prefera pasta cu apă, iar după ce edemul se diminuează mult sau dispare, se va administra pomada sau crema. Acestea vor fi folosite și de partenerul sexual, după contact, dacă nu are nici un simptom sau semn de infecție ; dacă are, va fi îndrumat la dermatolog.

Dacă tratamentul nu dă rezultate sau boala recidivează, trebuie efectuate investigații, pentru depistarea factorilor predispozanți. Dacă se suspectează o infecție intestinală, trebuie prescris nistatin 500 000 u. pe cale orală, de 4 ori pe zi, timp de o săptămînă, pentru a asana această sursă endogenă a infecției.

Important pentru practică este faptul că nistatina este rapid inactivată de lumină, căldură și oxigen, avînd eficacitate 2 săptămîni de la preparare. Tratamentul dă rezultate în 80% din cazuri. Vitaminele din complexul B potențează nistatina.

Cauzele eșecurilor : folosirea medicamentului inactivat, printr-o conservare defectuoasă, insuficientă durată a tratamentului, administrarea greșită a medicamentului, datorită terenului cu serios deficit imunologic. Este posibilă și instalarea unei rezistențe la nistatin. Numeroase sușe de Candida, izolate de la subiecți supuși tratamentului prelungit, nu au arătat o rezistență mărită la nistatin (Longhin și Antonescu, 1967 ; Guibert, 1969). Experimental, însă Longhin și Antonescu (1967), au obținut sușe de Candida albicans, cu rezistență indusă la nistatin, prin cultivarea ei pe medii conținînd concentrații progresive de antibiotice antifungice. Posibilitatea obținerii in vitro a unor tulpini de C. albicans cu rezistență indusă la nistatină, permite presupunerea că nu este imposibilă și apariția in vivo a unor surse rezistente, mai ales la bolnavii tratați insuficient și incorect.

Tratamentul oral cu nistatin simultan cu cel local, efectuat în scopul eradicării infecției intestinale, nu reduce frecvența recidivelor (Comitet experți O.M.S., 1981).

Necesitatea tratamentului partenerului masculin nu a fost încă determinată (Comitet experți O.M.S., 1981). La bărbat se pot obține culturi de levuri din urină, sperma și din șanțul balano-prepuțial. Aceste fapte pun problema modului în care partenerul trebuie tratat pentru prevenirea re-

Scanned with OKEN Scanner

infecției femeii, fiind cunoscut că antifungicele absorbabile, administrate pe cale orală, cu toxicitate redusă, active împotriva Candidei, nu sînt încă comercializate. Noi indicăm tratament local cu antifungice în cremă sau unguente, mai frecvent consult dermatologic, numai cînd la nivelul organelor genitale sînt prezente semnele unei infecții micotice.

Pimaricina este o tetraenă, înrudită, dar nu identică, cu nistatina. Are o eficiență mai slabă decît nistatina. În comerț se găsește sub formă de cremă 1% și comprimate vaginale cu 100 mg substanță activă. Longhin și Dumitrescu (1970) raportează vindecări clinice și micologice în 90% din cazurile tratate.

Tricomicina este un antibiotic antifungic activ in vitro și in vivo față de Candida albicans. Este mai toxică decît nistatina și are o afecțiune fungistatică inferioară ei (Longhin și Antonescu, 1967). Se administrează în ovule vaginale.

A doua generație de medicamente antifungice o reprezintă *preparatele de imidazol*, miconazolul, clotrimazolul și econazolul. Cu aceste preparate unii autori raportează rezultate mai bune, alții asemănătoare cu cele obținute cu poliene.

Modul de acțiune al acestor compuși este similar cu al agenților antifungici polieni. Efectul lor primar este lezarea peretelui celular al ciupercii, care are drept consecință o modificare a permeabilității. Imidazolii pătrund în celula fungilor, oprind sinteza proteinelor în general și a acizilor ribonucleici în special.

Avantajele preparatelor de imidazol constau în faptul că nu necesită decît o singură aplicație vaginală, seara, spre deosebire de nistatin a cărui administrare trebuie făcută de două ori pe zi și că durata de aplicare este, după majoritatea autorilor, mai scurtă, de minimum șapte zile.

Dezavantajul lor constă în faptul că sînt mai costisitoare și determină adesea efecte secundare.

Miconazolul, derivat de imidazol, cu spectru larg, este după unii autori (Opps, 1977) mai activ decît polienele.

Miconazolul a fost folosit pe scară largă sub formă de cremă 2%, mai rar sub forma de ovule cu 400 mg miconazol. Cel mai obișnuit mod de administrare este cu ajutorul unui aplicator introdus în fundul vaginului, plin cu 5 g miconazol, zilnic, 7–14 zile, înainte de culcare. Moris și Sugrue (1978) constată culturi negative la 20 (61%) din 33 de femei tratate 10 zile cu miconazol cremă. Continuînd tratamentul încă 10 zile obține vindecarea la încă 9 din 13. Autorii concluzionează că timpul optim pentru tratament este de 14 zile. Repina, Sadovii și Safranova (1985) raportează rezultate excelente, tratînd cu miconazol, 10–14 zile, 45 de bolnave ; după 2 și 6 luni pacientele nu au prezentat în nici un caz elemente fungice în colposistem. Giarola și colab. (1983) reduc durata tratamentului, administrînd medicamentul de 2 ori pe zi, sub formă de tampoane impregnate cu miconazol. Tamponul impregnat cu medicament dimineața, este menținut în fundul vaginului, de un alt tampon de vată. Blanc și colab. (1985) constată o ameliorare netă a simptomelor în 93,33% din cazurile tratate. În 5 cazuri de vaginită recidivantă, în care au obținut numai o ameliorare moderată a simptomelor, autorii nu au observat decît 2 eșecuri micologice. Această persistență a simptomatologiei clinice se însoțește totdeauna de prezența ger-

Scanned with OKEN Scanner

menilor banali (stafilococi, colibacili, streptococi, enterococi, corinebacterium) în număr mai mare în colposistem. Influența lor asupra mucoasei vaginale explică întîrzierea ameliorărilor clinice, față de vindecarea micologică.

În vaginite cu Trichomonas vaginalis cu miconazol, Blanc și colab. (1980) raportează rezultate bune la 73% dintre bolnave.

În general, dispariția simptomelor are loc a 3-a și a 4-a zi după începerea tratamentului. Rezultatele trebuie judecate prin culturi repetate. Conținutul vaginal trebuie însămînțat după terminarea tratamentului și după o lună.

Colbertson (1978) face un studiu comparativ al cremei cu miconazol și a nistatinului. Crema cu miconazol a fost introdusă o dată pe zi, două săptămîni, la 45 de femei din care s-au vindecat 37 (82%), iar tabletele vaginale cu nistatin au fost introduse de două ori pe zi, timp de 14 zile, la 34 de femei cu vaginită micotică dintre care s-au vindecat 22 (65%). Într-un studiu asemănător David și colab. (1974) constată că miconazolul cremă 2% vindecă micoza vaginală la 14 (82%) din 17 bolnave și nistatinul la 12 (63%) din 19.

Clotrimazolul derivat de imidazol produs în 1958, are acțiune fungicidă remarcabilă, față de aproape toate speciile de Candida izolate, blocînd biosinteza ergosteronului din membrana citoplasmică a fungilor (Haller 1985) ; preparatul comercial mai cunoscut este canestenul. Se administrează sub formă de comprimate vaginale a 100, 200 și 500 mg și soluție sau cremă 1% ; crema se administrează în regiunea vulvară, în strat subțire. Tratamentul durează în medie 6 zile. În caz de recidive, sau cînd nu s-a obținut vindecarea clinică, se poate prelungi pînă la 12 zile. Bolnavele cu recidive vor folosi medicamentul la primele semne ale bolii, pînă la dispariția simptomelor, adesea numai 24–48 de ore.

Oates și Davidson (1974) tratează cu clotrimazol două grupuri de bolnave cu vulvo-vaginită micotică, evidențiată clinic și prin culturi. La un lot, zilnic, seara, timp de 6 zile introduc clotrimazol în vagin și aplică de 2 ori pe zi cremă. La al doilea grup aplică același tratament pe o durată de 12 zile. Pacientele au fost revăzute la 2 zile, 2 săptămîni și 10 săptămîni după terminarea tratamentului. Majoritatea pacientelor observă o ameliorare marcată a pruritului și usturimilor la 48 de ore de la instituirea tratamentului. Din 40 de paciente care au efectuat tratament 6 zile, 35 (88%), nu au mai prezentat simptome și au avut culturi negative imediat după tratament, dar numai la 50% însămînțările pe mediul Sabouraud au rămas negative după 10 săptămîni. În al doilea lot în care cele 46 de paciente au primit tratament 12 zile, 44 (96%) nu au mai prezentat nici un simptom și au avut culturi negative la 2 zile după terminarea tratamentului ; la 10 săptămîni după tratament 50% au prezentat culturi pozitive. Autorii *concluzionează că clotrimazolul este un remediu bun pentru candidoza vulvo-vaginală și că prelungirea terapiei 12 zile nu are avantaje față de administrarea lui 6 zile ; consideră că repetarea tratamentului previne recidivele.*

Masteron și colab. (1977) administrînd clotrimazol, 2 tablete vaginale zilnic, timp de 3 zile, constată dispariția simptomelor la 2–4 zile după tratament. La 4 săptămîni constată un eșec la 24,3% dintre pacientele care au prezentat candidoze repetate în antecedente și numai la 4,3% dintre

Scanned with OKEN Scanner

cele cu infecție primară. Autorii *concluzionează, că în fiecare caz trebuie cercetați factorii care favorizează recidivele și că nu este indicată o terapie de scurtă durată la femeile cu candidoze în antecedente ; acest tratament este eficace la prima candidoză vulvo-vaginală făcută ;* de asemenea, un tratament de 3 zile poate fi recomandat la pacientele care nu cooperează sau care refuză tratamentul de o săptămînă.

Dintre femeile cu vulvo-vaginită tratate cu clotrimazol, 18% au recidive în primele 12 luni după tratament (Miller, 1984).

Tratamentul cu clotrimazol în doză unică este din ce în ce mai frecvent recomandat.

O singură doză de clotrimazol de 500 mg formează în vagin un depozit care este activ cel puțin trei zile (Ritter 1985).

Tabel III. Cantitatea de clotrimazol din fluidul vaginal după o singură doză de 500 mg

Tabelul III

Voluntara nr.	Clotrimazol în fluidul vaginal (ug/ml)		
	24h	48h	72h
1	49 000	100	<15
2	90 000	6 800	910
3	51 000	3 500	240
4	91 000	36 500	13 230
5	12 000	900	<20
6	152 000	62 200	1 910
7	36 000	2 600	30
8	64 000	500	<75

Forssman și Milson, la Congresul Mondial de Obstetrică și Ginecologie de la San Francisco (1982), prezintă un studiu în care compară rezultatele a trei scheme de tratament ; tradiționalul tratament de 6 zile cu 100 mg clotrimazol intravaginal, tratamentul cu 200 mg 3 zile și tratamentul cu o doză unică de 500 mg. Rezultatele în cele trei grupe nu diferă semnificativ, la 4 săptămîni după tratament procentele de vindecări clinice fiind de 82%, în grupul tratat 6 zile, de 92% în grupul tratat 3 zile și 94% în grupul tratat cu o singură tabletă vaginală de 500 mg ; vindecarea micologică a fost de 74%, 84% și 82% ; diferențele nu sînt statistic semnificative.

Loendershoot și colab. la Simpozionul Internațional de vulvo-vaginite micotice din iunie 1984 – Fort Landerdale, Florida – raportează „eficacitatea și tolerabilitatea clotrimazolului în doză unică, în comparație cu tratamentul de 6 zile" investigînd 214 candidoze vulvo-vaginale randomizate. Pacientele au fost tratate cu o tabletă conținînd 500 mg clotrimazol (doză unică) sau cu 6 tablete a 100 mg, timp de 6 zile consecutiv. O săptămînă după tratament rezultatele au fost puțin mai bune, cînd s-a aplicat un singur comprimat a 500 mg, față de tratamentul de 6 zile, testele micologice fiind negative la 89,2% și respectiv 87,5%. La 4 săptămîni după tratament culturile micologice au fost negative la 84,5% din pacientele tratate 6 zile și la 82,4% dintre cele care au făcut tratament cu o doză unică de clotrimazol. Se concluzionează că ambele tratamente dau rezultate favorabile ; tratamentul în doză unică este preferat de paciente.

Scanned with OKEN Scanner

Lebhez și colab. (1985) compară tratamentul vulvo-vaginitelor candidozice cu o tabletă de 500 mg clotrimazol, cu tratamentul de 3 zile cu tablete a 100 mg, administrate de 2 ori pe zi, la 115 paciente încadrate într-un trial dublu orb. La 5–10 zile după tratament, examenul micologic a fost negativ la 77% din cele tratate, cu o doză unică și la 89% din cele tratate 3 zile ; la 27 de zile după tratament rezultatele micologice negative au fost de 65% și 74% ; diferențele au fost nesemnificative.

Într-un studiu dublu orb randomizat Fleury și colab. (1985) compară tratamentul efectuat cu o singură tabletă vaginală a 500 mg clotrimazol, cu tratamentul de 3 zile, făcut cu 2 comprimate a 100 mg pe zi. La 5–10 zile după tratament examenele micologice și clinice au fost negative la 90% din pacientele tratate cu 500 mg clotrimazol în doză unică, față de 89% la grupul tratat 3 zile. La 27 de zile după tratament 75% din prima grupă și 72% din cele care au făcut tratament 3 zile, au prezentat culturi negative. Autorii concluzionează că tratamentul cu clotrimazol în doză unică este mai indicat.

Clotrimazolul (ca și miconazolul) a fost utilizat în candidozele diseminate. În doză de 60–100 mg/kilocorp a vindecat 60 din 82 de bolnave cu septicemie cu Candida (Liljedah, 1972 ; Wanto, 1974).

Econazolul este cel mai recent derivat de imidazol folosit în tratamentul candidozei vulvo-vaginale. Preparatele farmaceutice cunoscute în Europa includ ovule vaginale cu 50 mg substanță activă și cremă 1%.

Balmor (1978) tratează 880 de paciente cu culturi pozitive și simptome de vulvo-vaginită micotică cu ovule vaginale 3 zile consecutiv. A doua cură de 3 zile a fost recomandată numai celor care a 10-a zi de la tratament au prezentat culturi pozitive și semne clinice de candidoză ; s-au vindecat 84,2% dintre bolnave ; autorul nu specifică rezultatele, la 10 săptămîni după tratament. Cohen (1985) tratînd 50 de paciente cu econazol, constată după 7 zile de la terminarea tratamentului un eșec la 2 bolnave, iar după 35 de zile la 25%.

Ketoconazolul utilizat în tratament pe cale bucală dă rezultate bune. Miller și colab. (1984) tratează 63 de paciente cu candidoză acută sau recidivată cu ketoconazol, oral 200 mg de 2 ori pe zi, 5 zile un lot martor cu clotrimazol tablete vaginale a 100 mg, una seara, timp de 6 zile. Analiza rezultatelor arată că ambele tratamente au fost eficace, dispărînd simptomele la aproape toate bolnavele. Vindecarea micologică a fost asemănătoare pentru ambele medicamente : ketoconazol 82% și clotrimazol 86% ; 85% din bolnavele chestionate preferă calea orală. Bennett (1983) consideră că este medicamentul de elecție în vulvo-vaginitele cronice.

Introducerea tratamentului oral este un concept nou în terapia candidozelor.

Tratamentul vulvo-vaginitelor recidivate este rezumat astfel de Forssman, la Simpozionul Internațional de vulvo-vaginite micotice (Fort Landerdale – Florida, 1984). În vulvo-vaginitele recidivante trebuie eliminați factorii predispozanți, cînd este posibil. Reducerea florei micotice gastrointestinale prin tratament antimicotic oral, nu previne recidivele. Aplicarea perineală a unei creme antifungice, poate preveni reinfecția de la rect. Reinfectarea venerianâ cu ciuperci, nu pare a fi un factor important, iar tratamentul partenerului nu modifică rezultatele. Tratamentul în doză unică dă rezultate ase-

Scanned with OKEN Scanner

mănătoare cu cel efectuat în infecția primară, el fiind preferat de bolnave, în locul tratamentului pe o perioadă mai lungă. Aplicarea intermitentă profilactică, în doză unică, a medicamentului antifungic, pare a fi metoda pentru reducerea recidivelor. Repina și colab. (1985) propune efectuarea unui „tratament antirecidivant", prin repetarea tratamentului, în a doua parte a ciclului, trei cicluri consecutiv.

În candidozele diseminate se folosesc amfotericin B și 5-fluorocitozina.

Amfotericin B este un antibiotic produs din Streptomyces nodosus. Se pare că acționează asupra sterolilor din peretele celular al fungilor, modificîndu-le permeabilitatea membranei. Pînă recent amfotericin B a fost cel mai activ agent terapeutic pentru infecțiile fungice severe, dar folosirea lui nu este unanim acceptată, datorită reacțiilor sistemice produse, pentru care „și-a cîștigat o reputație sinistră" (Charles, 1980). În timpul tratamentului poate determina flebite, leziuni renale, azotemie, uremie, hipokaliemie. Se absoarbe puțin din intestin și, în consecință, *trebuie administrat intravenos.* Reacțiile care apar în timpul tratamentului sînt constatate la interval scurt după începutul terapiei, fapt pentru care se începe administrarea lui în doze mici. Amfotericin B se administrează în doze de 0,4 la 0,5 mg/kg zilnic sau doza dublă la 2 zile, timp de mai multe săptămîni (Bennett, 1983).

Efectul toxic al amfotericinei B poate fi asociat în parte cu insolubilitatea în apă și lichidele organismului. Schimbările chimice obținute în acest antibiotic care îi pot mări solubilitatea și scade toxicitatea, au avut ca rezultat diminuarea activității antifungice.

Se folosește și în pomezi, în concentrație de 1,25% și în comprimate ginecologice. Nu este indicat în tratament topic, deoarece celelalte medicamente antimicotice sînt mai active ; în contact cu el ciupercile își micșorează sensibilitatea la amfotericină B ; poate duce la creșterea selectivă a rarelor tulpini natural rezistente la amfotericină. În candidoza vezicală se indică totuși, cu rezultate bune, amfotericina B 50 μg/ml.

Cohen (1985) prezintă două trialuri legate de tratamentul local cu amfotericin. *Trialul 1 :* S-a administrat la un grup de bolnave ovule cu nistatin (2 în fiecare seară 15 zile) iar la alt grup amfotericin B (1 comprimat seara 15 zile) ; la șapte zile după tratament s-a înregistrat un singur eșec la o pacientă din grupul celor tratate cu nistatin. La 35 de zile după terminarea tratamentului s-au înregistrat recidive la 25% dintre pacientele tratate cu nistatin și la 24% din grupul la care s-a administrat amfotericina B. *Trialul 2 :* Un grup de bolnave cărora li s-a administrat două ovule cu nistatin seara, 15 zile și nistatin oral, de 4 ori pe zi, 10 zile, a fost comparat randomizat, cu altul căruia s-a administrat comprimate vaginale de amfotericin B, 15 zile, în combinație cu nistatin oral de 4 ori pe zi, 10 zile ; s-a înregistrat un eșec la 7 zile după terminarea tratamentului numai la 2 din 50 de femei tratate cu amfotericin B. Cu toate acestea la 35 de zile după tratament s-au constatat recidive la 24% din pacientele tratate cu ovule cu nistatin și la 21% dintre cele tratate cu amfotericin.

5 *Fluorocitosina* este un agent chimioterapeutic sintetic pentru candidoza sistemică, cu toată că nu toate tulpinile de fungi sînt sensibili la acest drog. După încorporarea lui de către ciupercă, medicamentul interferează metabolismul pirimidinei. Este încă neclar dacă medicamentul interferează funcția ARN sau sinteza de ADN. Cu toată relativa sa insolubilitate în apă, 5 fluorocitosina este absorbită repede din tractul gastrointestinal, și nu este

Scanned with OKEN Scanner

metabolizată în organism. Manifestări toxice ca trombocitopenia, leucopenia, anemia aplastică și creșterea fosfatazei alcaline în ser se întîlnesc rar (Mayer, 1977). Toxicitatea renală nu se manifestă decît dacă este administrată la persoane cu nefropatii.

Deoarece există tulpini rezistente la 5 fluorocitosină (Shadomey, 1970 ; Bennett, 1974) și determină apariția de mutații rezistente, chiar după primele zile de administrare (Holt și Neuman, 1973), nu este util pentru tratamentul topic al candidozei vaginale.

Nu se administrează la femei gravide ; s-au descris efecte teratogene la animalele de laborator (Chanda, 1969). Cu toate acestea Schönebeck (1973) raportează nașterea unui copil normal, după un tratament efectuat mamei, în prima jumătate a sarcinii pentru o septicemie cu C. albicans.

Se administrează oral în doză de 100 mg/kg corp/zi, împărțită în patru prize. Medicamentul se prezintă în tablete de 250 și 500 mg în fiole (care se administrează intravenos la bolnavi gravi).

Datele de laborator și clinice sugerează că tratamentul optim în candidoza diseminată este administrarea concomitentă a 5 fluorocitosinei (100 mg/kg corp/zi) și amfotericinei B (0,3 mg/kg corp/zi), care se pare că au efecte sinergice. Terapia combinată poate determina o descreștere a toxicității amfotericinei B și diminuarea rezistenței fungilor la 5 fluorocitosină.

Rezultatul terapiei depinde de severitatea bolii, dar și de probabilitatea de a se vindeca spontan. Un pacient febril, de exemplu, cu o rezistență scăzută, trebuie să primească o terapie judicios administrată, deoarece fără tratament, evoluția este de obicei rapid fatală. Un pacient fără tare organice, care a căpătat candidoza de la un cateter de plastic introdus intravenos, se poate vindeca spontan, după scoaterea cateterului.

Imunoterapia nespecifică introdusă la noi în 1953 de Longhin, potențează acțiunea antibioticelor antifungice. *Candidina*, produsul fabricat de Institutul Pasteur este mult utilizată ca și extractul de Candida albicans etalon, Hollister, fabricat în S.U.A. La noi în țară s-a folosit extractul total de candide (preparat în Institutul de Ftiziologie București) și extractul glucido-protidic (preparat în Spitalul Militar București). Se mai folosește autoextractul total de Candida albicans. Tratamentul fiind de lungă durată (în scop desensibilizant sau vaccinant se fac 15–20 de injecții la 2–5 zile interval ; dacă se face desensibilizare urmată de vaccinare se poate prelungi aproape 6 luni) și antibioticele antifungice actuale foarte eficace, imunoterapia este din ce în ce mai rar folosită.

Tratament adjuvant

Spălăturile vulvare cu apă caldă bicarbonatată sau cu infuzie de mușețel bicarbonatată (o lingură de bicarbonat de sodiu la un litru de apă), sînt utile înainte de administrarea tratamentului local antifungic.

În vulvitele acute, cu edem vulvar se aplică comprese umede cu acid boric 2–4%, cu borat de sodiu 2–4%, cu romazulan (o lingură la un litru de apă) sau cu infuzie de tei 20‰ (tifoane împăturite de 10–12 ori se înmoaie în soluția respectivă, se storc pentru a nu fi prea umede și se aplică în regiunea vulvară ; se schimbă la 2–3 ore). Compresele umede au un efect antiflogistic, antipruriginos, calmant și ușor dezinfectant. Badijonările cu glicerină boraxată 5–10% sînt de asemenea utile.

Scanned with OKEN Scanner

În scopul prevenirii recidivelor se indică suprimarea cauzelor favorizante generale sau locale şi asanarea tuturor manifestărilor candidozice extragenitale (intertrigo al coapselor, interfesier, anorectal, interdigital, onixis, perionixis etc.), care necesită tratament concomitent cu al vulvo-vaginitei. Se va schimba zilnic lenjeria de corp şi nu vor fi folosite săpunuri acide. Se vor evita regiunile bogate în glucide (dulciuri, piine, miere, morcovi), preferîndu-se cele bogate în proteine (carne, brînzeturi, unt). Tratamentul partenerului sexual este obligatoriu.

5.8. Erori în diagnostic şi tratament

Examinînd bolnavele cu candidoze „rebele la tratament", „nistatinorezistente" sau „cu recidive", survenite relativ repede după terminarea tratamentului, am constatat **greşeli în diagnostic şi tratament.**

• *Nu se poate pune diagnosticul de candidoză vulvo-vaginală fără un examen microscopic* ; simptome asemănătoare candidozei pot fi prezente şi în vaginite de altă etiologie.

• *Şansele de a pune un diagnostic sînt mai mari dacă recoltarea se va face din regiunea vulvară*, decît dacă proba de cercetat provine din fundurile de sac vaginale.

• *În caz de recidive trebuie investigaţi toţi membrii familiei.*

• In caz de recidive *trebuie explicat bolnavei că micoza se poate transmite şi pe cale sexuală*, şi că, trebuie investigaţi şi partenerii sexuali. Negarea bolii la partenerul sexual trebuie făcută după explorări multiple clinice şi micologice ; s-au descris recidive la femei al căror soţi prezentau numai o candidoză bucală ; tratarea lor este obligatorie.

• *Pacientele care prezintă ciuperci comensale în vagin nu se tratează* ; de obicei după tratament ele reapar ; prezenţa C. albicans în vagin nu înseamnă vaginită. Infecţia micotică poate fi dificil de diferenţiat de colonizarea nesemnificativă. Apariţia microorganismului pe un buletin cito-microbiologic sau creşterea candidelor în cultură, în absenţa semnelor clinice, nu înseamnă infecţie vaginală, nu presupune un tratament. Fac excepţie gravidele şi femeile în tratament cu antibiotice, corticoizi şi metronidazol, care trebuie tratate.

• *În cazul cînd leziunile vulvare persistă* după tratament trebuie *consultat dermatologul.*

• *Contaminarea se poate face în timpul unui consult medical*, de la un instrumentar nesterilizat, de pe mănuşa medicului etc., fapt întîmplat fiecărui ginecolog ; aproape totdeauna pacienta îşi dă seama de sursa infecţiei.

• *Tratarea bolnavei cu stamicină pe cale bucală* este o greşeală observată relativ frecvent. Antimicoticele de care dispunem în prezent nu sînt solubile în apă, nu trec din intestin în circulaţie şi nu ajung la nivelul vulvei şi vaginului.

• *Trebuie explicat bolnavei, clar şi insistent, despre felul în care trebuie administrată medicaţia.* Scurtarea tratamentului, întreruperea lui după

Scanned with OKEN Scanner

ameliorarea sau dispariția simptomelor, este o greșeală ; vindecarea clinică are loc mai repede decît negativarea culturilor. În aceste cazuri recidiva este regula. Masteron și colab. (1976) au constatat că 4% dintre pacientele cu vulvo-vaginită micotică nu au început tratamentul indicat, iar 50% nu l-au terminat.

• Bolnava trebuie informată că *nistatina este rapid inactivată* de căldură, lumină și oxigen ; preparatele trebuie păstrate la rece și la întuneric ; după două săptămîni de la preparare activitatea lor este mult redusă ; în caz de recidivă, preparatele vechi nu mai au acțiune antifungică.

• *Tratarea concomitentă a partenerului* (neinvestigat) *cu medicamente* (stamicin) *pe cale bucală nu are nici o rațiune*, denotă necunoașterea bolii.

• *Netratarea concomitentă a tuturor focarelor de micoză* : dermatomicozele din regiunea perineală sau la nivelul coapselor, interdigitală, din cavitatea bucală, de la nivelul unghiilor etc. ; în caz de recidivă, ele trebuie căutate și la partenerul sexual.

• *În caz de recidive trebuie determinați și înlăturați factorii predispozanți.*

• *Neefectuarea însămînțărilor pentru C. albicans în ultima lună de sarcină mărește morbiditatea perinatală.*

• *În vaginita micotică determinată de Torulopsis glabrata tratamentul cu nistatin nu este eficient.*

5.9. Candidoza vulvo-vaginală în timpul sarcinii

Incidența candidozei vulvo-vaginale la gravide variază în raport cu criteriile folosite pentru formularea diagnosticului de candidoză. Carroll și colab. (1973) consideră că diagnosticul de infecție candidozică a tractului genital inferior poate fi făcut pe prezența simptomelor specifice bolii și pe izolarea fungilor din vagin. Acești autori consideră că simptome ca leucoree și prurit sînt nespecifice, cu toate că ele se întîlnesc frecvent la gravidele cu candidoze. *În cazul gravidelor, însă, dacă în vagin se constată C. albicans, indiferent dacă prezintă sau nu simptome*, indiferent dacă punem sau nu diagnosticul de candidoză vulvo-vaginală, *vaginul trebuie asanat*. Numai în ultimii 20 de ani s-a studiat *infecția congenitală* cu Candida și pentru aceasta multe probleme sînt încă necunoscute. *Obstetricianul trebuie să cunoască existența sa și să indice, în mod curent, culturi vulvo-vaginale pentru C. albicans în ultima lună de sarcină pentru prevenirea candidozei perinatale.*

Carroll și colab. (1973) investigînd pentru Candida albicans 303 paciente înainte de naștere, constată prezența ei în 50 de cazuri (16,5%). Majoritatea gravidelor cu fungi în vagin (84%) au prezentat o vulvo-vaginită ; numai într-un caz ciuperca a fost izolată de la o femeie sănătoasă. Autorii concluzionează că atunci cînd C. albicans este prezentă în tractul genital inferior, în timpul sarcinii, este un indiciu de boală. *La gravide, absența culturilor pozitive pentru C. albicans, în prezența leziunilor tipice nu neagă diagnosticul de candidoză.*

Scanned with OKEN Scanner

La femeile gravide toți autorii raportează o incidență crescută a bolii ; Stanley și colab. (1975) constată prezența C. albicans în perioada prenatală la 17% din 280 de gravide examinate ; Fedi și colab. (1979) constată prezența fungilor la 35,5% din gravidele consultate ; Moscaliuc și colab. (1984) la 21% din 5 340 de gravide ; Akunț și Erzinkian (1984) la 25% ; Rică și colab. (1984) constată o frecvență mai mare a candidelor în a doua jumătate a sarcinii. Sparkes și colab. (1978) investigînd 625 de gravide ajunge la concluzia că incidența candidozei vulvo-vaginale nu variază cu vîrsta sau cu paritatea, ci crește cu durata gestației.

Manifestări clinice. Cu toate că micoza simptomatică a tractului genital inferior este cea mai obișnuită infecție în sarcină, există o mare diversitate de opinii în ceea ce privește tratamentul antifungic la pacientele asimptomatice (Charles, 1980) ; *majoritatea medicilor consideră că efectuarea culturilor pentru Candide prenatal este necesară la toate gravidele, în vederea prevenirii infecției la făt și nou-născut.*

Candidoza fetală, ca rezultat al unei infecții intrauterine, secundară unei vaginite, se întîlnește rar. Faptul că fungii pot infecta fătul în uter este bine cunoscut. Pentru prima oară Benirschke și Raphael (1958) raportează o corioamniotită și funiculită, la copilul unei paciente cu vulvo-vaginită cu C. albicans, care a născut prematur ; s-au obținut culturi pozitive de pe suprafața membranelor și a cordonului ombilical. Autorii cred că în acest caz s-a produs o ruptură subclinică a membranelor fetale.

Dborak și Gavaller (1966) raportează moartea unui nou-născut în vîrstă de 34 de ore cu candidoză sistemică congenitală. Copilul s-a născut prin operație cezariană, iar membranele au fost intacte pînă la operație. Mama nu a acuzat în timpul sarcinii nici un semn de vaginită. La naștere, copilul a prezentat un eritem difuz, care i-a interesat fața, toracele, abdomenul și membrele. Mucoasele erau normale. Pielea, cordonul ombilical și unghiile erau acoperite de meconiu. Frotiurile colorate Gram, din meconiu și din conținutul gastric au arătat prezența pseudomiceliilor și blastosporilor. Pe mediul Sabouraud, în care s-au făcut însămînțări din gît, nas, urină și fecale, au crescut culturi pure de C. albicans. *Autopsia* a pus în evidență o bronhopneumonie acută cu C. albicans. Blastosporii erau prezenți în lumenul vaselor pulmonare. *Examenul histologic* al pielii a arătat abcese mici intraepiteliale conținînd pseudofilamente. Numeroși blastospori și pseudofilamente erau prezenți în lichidul amniotic, în straturile corionice ale placentei și pe cordonul ombilical. Culturile din vaginul și colul mamei au fost pozitive pentru C. albicans, imediat după naștere. Am descris mai în detaliu acest studiu, deoarece *pare a fi primul caz documentat de candidoză congenitală.*

Faptul că nașterea a avut loc prin cezariană și că membranele fetale au fost intacte, iar mama nu a prezentat candidemie, sugerează concluzia că infecția fetală a fost rezultatul unei infecții ascendente din vagin ; candidele au pătruns probabil prin membrane și au contaminat lichidul amniotic ; aspirația acestuia de către făt l-a infectat, determinînd pneumonia și septicemia. Autorii consideră că un diagnostic de candidoză congenitală sistematică poate fi suspectat, la orice copil născut cu un rash al pielii.

Blanc (1961) descrie un copil născut la termen, mort la 3 ore după naștere, cu posibilă candidoză congenitală. În acest caz examenul histologic a pus în evidență blastospori și pseudomicelii în membranele fetale, cordonul ombilical, plămîni, mucoasa gastrică și ileon ; C. albicans a fost

Scanned with OKEN Scanner

cultivată din plămîn şi membranele fetale. Concomitent au fost izolaţi bacili Gram negativi din cordonul ombilical, cord, placentă, şi stomac. Este posibil ca aceşti microbi să fi cauzat moartea neonatală, chiar dacă s-a evidenţiat o infecţie pulmonară şi corioamniotică cu Candida.

Koenig (1971) subliniază pericolul infecţiei plămînului cu Candide şi uşurinţa cu care se diminuează la prematuri. De altfel, combinarea prematurităţii cu infecţia, determinată de orice microorganism, este situaţia care dă cea mai mare letalitate în medicina perinatală.

Akunţ şi colab. (1984) pun în evidenţă fungi în lichidul amniotic la 31,2% dintre femeile cu candide în vagin iar în meconiu nou-născuţilor la 16,6%.

La femeile cu sterilete, care rămîn gravide corioamniotita şi avortul sînt frecvente. Din multiplele îmbolnăviri fetale descrise, citez pe cel raportat de Ho şi Aterman (1976) care prezintă cazul unei femei cu sterilet, care avortează după o amenoree de 124 de zile. S-au constatat blastospori şi pseudofilamente pe lame colorate cu acid Schiff, în membranele fetale, plămîn şi intestin, fapt care sugerează contaminarea vaginului cu specii de Candida. Autorii consideră că dacă infecţia intraamniotică cu Candida în sarcină din ultimul trimestru, poate declanşa travaliul, în primul trimestru poate determina un avort. Lipsesc însă lucruri care să demonstreze contribuţia candidozei vaginale la producerea avortului.

Din punct de vedere practic, studiile demonstrează :

1. *Posibilitatea identificării blastosporilor şi a pseudofilamentelor prin frotiul colorat Gram, din meconiu şi aspiratul gastric, determinări care permit diagnosticul de candidemie congenitală sistemică ;*

2. *O corioamniotită se poate produce chiar atunci cînd C. albicans este saprofită în vagin ; spre deosebire de candidoza asimptomatică la negravide, care nu necesită de obicei tratament, la femeile însărcinate ea trebuie diagnosticată şi tratată ; după infectarea membranelor are loc aceea a lichidului amniotic, care este aspirat şi înghiţit de făt, căruia îi determină o infecţie pulmonară şi intestinală ;*

3. *In timpul sarcinii, obstetricianul trebuie să indice în mod curent, la toate gravidele efectuarea de culturi pentru C. albicans, pentru prevenirea candidozei perinatale.*

4. *Majoritatea cazurilor de infecţie neonatală au fost descrise la prematuri ; pînă în prezent nu s-au pus în evidenţă proprietăţi ocitocice la Candida.*

5. *Rolul candidozei vulvo-vaginale în producerea avortului este incomplet studiat.*

5.10. Candidoza neonatală

Candidoza neonatală este constatată la 5% din nou-născuţi, de cele mai multe ori în cavitatea bucală, rar o dermatită perianală şi perivulvară şi excepţional o candidoză diseminată. Pînă la sfîrşitul primului an de viaţă aproape toţi copiii sînt contaminaţi cu ciuperci, fapt indicat de prezenţa anticorpilor anticandida.

Scanned with OKEN Scanner

Borderon (1971) cercetînd 200 de nou-născuți, cu greutate sub 2 500 g la naștere, constată că incidența contaminării cu C. albicans a fost de 90% la cei în greutate pînă la 1 500 g, 83% la cei pînă la 1 800 g și de 52% la nou-născuții cîntărind între 1 800 și 2 500 g.

Candidoza bucală dispare, de obicei, în timpul perioadei neonatale. Contaminarea cavității bucale a nou-născutului se face din vaginul mamei, în timpul parturiției ; ea poate avea loc și prin mameloane, dar infectarea sînului este secundară unei infecții vaginale (Charles, 1980).

Dermatita candidozică perianală și perivulvară este consecința infecției intestinale și se produce prin meconiu.

Candidoza diseminată neonatală este asociată cu o deficiență imunologică, cu o anomalie congenitală mare, cu multiple exsanguinotransfuzii sau cu intervenții chirurgicale ; este întîlnită, de obicei, în prezența unei debilități severe sau a unei imunosupresii. Necropsiindu-se 288 de sugari în vîrstă de 3–67 zile, s-a constatat la 25% leziuni moniliazice, care în 14% par a fi cauza decesului (Purtilo, 1975). Gherardi (1975) observă o asemenea infecție la un copil normal, născut la termen, a cărui mamă a primit corticoizi în timpul sarcinii. Boala a răspuns bine la 5 fluorocitosină.

Sursa de infecție candidozică la nou-născut este vaginul mamei. Prezența fungilor în gură și scaun în primele 24 de ore susține această supoziție. C. albicans în perioada neonatală precoce este rar întîlnită la fetițele născute prin cezariană ; cînd se constată candidoze, ele apar mult mai tîrziu. Somerville (1974) constată că nou-născuții mamelor care nu au candide în vagin, dezvoltă rar micoze.

Tratamentul este preventiv, el trebuind efectuat mamei în timpul sarcinii și este același ca în afara sarcinii.

Datorită faptului că ciupercile au fost implicate în avort, în travaliu prematur, în infecția intrauterină și neonatală *este indicat să se facă la începutul sarcinii și în ultimul trimestru culturi vulvo-vaginale la toate gravidele.*

Cu toate că mama poate prezenta o micoză asimptomatică, ea poate infecta fătul în timpul parturiției sau după. *Nu cunoaștem încă dacă vulvo-vaginita acută reprezintă un risc mai mare pentru făt și nou-născut decît fungii vaginali comensali.* Criteriul vindecării în asemenea situații va fi negativarea culturilor.

Obstetricianul trebuie să informeze medicul neonatalog, dacă mama a avut o candidoză vaginală simptomatică sau asimptomatică, dacă nașterea a fost prematură sau nou-născutul este mic pentru vîrsta gestațională sau dacă a prezentat tulburări în primele ore după naștere.

5.11. Torulopsis glabrata

Genul Torulopsis include ciuperci asporogene, dintre care cea mai frecvent întîlnită în practica clinică este Torulopsis glabrata. Este un microorganism care nu are capsula și, spre deosebire de Candida, nu produce blastospori și pseudofilamente ; se prezintă ca o celulă ovoidă, înmugurită, ceva mai mică decît cea de Candida.

Scanned with OKEN Scanner

Mulţi ani acest microorganism a fost considerat saprofit, comensal în tractul gastrointestinal, urogenital şi pe piele (Grimley, 1965). Considerat ca avînd o patogenitate limitată, pe măsura creşterii folosirii antibioticelor cu spectru larg, antimetaboliţilor şi imunosupresoarelor, s-a constatat că are un rol *patogen important*. Wickerham (1957) este primul autor care raportează despre creşterea infecţiilor cu Torulopsis glabrata. Grimley şi colab. (1965) arată că frecvenţa infecţiei cu Torulopsis glabrata este mai mare decît s-a considerat anterior de către clinicieni şi anatomopatologi. Ei consideră că acest organism va fi întîlnit din ce în ce mai frecvent în infecţiile cu ciuperci. În ultimii 10 ani mai multe lucrări indică faptul că infecţia cu Torulopsis poate fi o complicaţie importantă a diabetului zaharat (Speller 1975, Tan şi colab., 1977). Hiperglicemia la pacienţii cu intoleranţă la carbohidraţi, inhibă fagocitarea microorganismelor de către polinucleare. Acidoza poate contribui la alterarea mecanismului de apărare a organismului (Bogdade şi colab., 1975). În asemenea circumstanţe nu este surprinzător că are loc o infecţie, determinată de un microorganism potenţial patogen, ca Torulopsia glabrata.

Stendrup şi Pederson (1972) consideră Torulopsis glabrata ca fiind ciuperca cea mai des întîlnită după Candida albicans. Tan şi colab. (1977) constată că ea reprezintă 42% din ciupercile izolate de la 567 de pacienţi cu boli maligne, diabet, boli renale cronice, femei însărcinate sau după operaţii mari complicate cu infecţii micotice. Ei semnalizează o creştere importantă a ciupercii în perioada prenatală, cînd constată Torulopsis glabrata în frotiurile vaginale şi cervicale de patru ori mai frecvent. Autorii concluzionează că *Torulpsis este un organism saprofit, care poate deveni patogen în timpul graviditătii*. Hurley şi colab. (1975) raportează că Torulopsis glabrata a fost ca frecvenţă, a doua ciupercă cu care erau infectate gravidele investigate. Ei consideră că Torulpsis glabrata şi Candida albicans sînt singurele organisme micotice asociate cu prurit vulvar la gravide.

Manifestările clinice mai obişnuit întîlnite la aceste paciente sînt scurgerea vaginală cu sau fără prurit şi cervicală. Părerea unanimă este că scurgerea vaginală, în cantitate moderată, fluidă, este simptomul cel mai frecvent al vulvo-vaginitei determinată de Torulopsis. Conglomeratele albe vulvo-vaginale specifice în candidoză, nu au fost observate în infecţia cu Torulopsis ; pH-ul vaginal este între 4,0 şi 5,0 ; iritaţia vulvovaginală poate fi minimă.

Diagnosticul. Pe preparat proaspăt, după adăugarea de ser fiziologic şi hidroxid de potasiu, se constată prezenţa de mici formaţiuni sferice şi absenţa blastosporilor şi a pseudofilamentelor. În toate cazurile, exsudatul vaginal trebuie cultivat pe mediul Sabouraud glucozat-peptonat, pe care, după una la trei zile, la 37°C, apar colonii mici, lucioase, de culoare gălbuie. Pentru identificare poate fi determinată fermentaţia şi asimilarea zaharurilor ; Torulopsis glabrata fermentează numai glucoză şi asimilează glucoza şi trehaloza.

Nu există date legate de implicarea ciupercii Torulopsis glabrata în infecţiile fetale intrauterine şi nici în infecţiile nou-născutului.

Localizarea ciupercii în tractul gastrointestinal şi pe piele constituie sursa infecţiilor cu Torulopsis ; Stenderup şi Pederson (1972) constată, prin culturi din orofaringe, că ea constituie 8% din ciupercile prezente.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Terapia de elecție a vaginitelor date de Torulopsis glabrata este aplicarea topică a soluției apoase de violet de gentiana 1%. Aplicarea se face la nivelul vaginului și vulvei, care este frecvent interesată.

La bolnavii cu mecanism de apărare deficitar Torulopsis glabrata, este întîlnită din ce în ce mai frecvent în ultimii 10 ani, ca o cauză a *fungemiei* (Pankey, 1975 ; Aisner, 1976 ; Voldivieso, 1977) ; ea este mult mai frecvent întîlnită la femei decît la bărbați și acest fapt se datorește prezenței ciupercii în vagin ca saprofit. Tabloul clinic este similar cu al candidozei diseminate, dar trebuie deosebit de o infecție bacteriană severă. Rapida instalare a frisoanelor, a febrei și o stare generală alterată, via un cateter intravenos sau o alimentație intravenoasă, sugerează fungemie dată de specii de Candida sau de Torulopsis glabrata. Diagnosticul se pune prin culturi din sînge.

Torulopsis glabrata in vitro este sensibilă la *amfotericin.* B. Marks și colab. (1974) prezintă un caz în care medicamentul a fost ineficace cu toate că in vivo s-a constatat sensibil. Studii in vitro arată că aproximativ 80% din Torulopsis izolate, sînt inhibate de 5 *fluorocitosina* în concentrație de 0,25 μg/ml (Utz, 1972). Într-un raport, Speller și Davies (1973) arată că numai una din 153 de tulpini de Torulopsis, nu a fost inhibată de 5 fluorocitosina în concentrație de 1 μg/ml ; rezistența primară a acestei ciuperci a fost raportată și de alți autori.

Ținînd cont de aceste observații în infecția severă cu Torulopsis glabrata este indicată o terapie combinată, administrînd 5 fluorocitosină și amfotericin B.

6.

TUBERCULOZA VULVO-VAGINALĂ

Se uită frecvent că tuberculoza este o boală care disemineză. Cu toate că forma pulmonară este cel mai frecvent întîlnită, Slarbaro (1975) constată că aproximativ 10% din cazurile raportate anual în S.U.A. este extrapulmonară. Tuberculoza genitală este secundară unei boli pulmonare, dar poate fi și secundară unei baciloze renale. Tuberculoza vulvară și vaginală este, în general, secundară unei infecții a trompei sau endometrului.

Incidența exactă a tuberculozei genitale este necunoscută. Auerbach (1942) raportează că 9,1% din femeile care mor de tuberculoză, au o leziune pelviană și la 94% dintre acestea s-a demonstrat o tuberculoză salpingiană. Suthesland și Garrey (1951) găsesc 369 cazuri de tuberculoză pelviană din 65 943 de femei internate într-un spital de ginecologie din Glasgow, o incidență de 0,56%. Tröhlich și colab. (1974) constată tuberculoza în 40 (0,1%) din 40 000 de operații ginecologice. Într-o perioadă de șapte ani, din 1969 pînă în 1976, Hutchins (1977) raportează 21 (0,05%) cazuri de femei cu tuberculoză genitală, din 44 333 paciente internate într-un spital de ginecologie din Auckland, Noua Zeelandă.

6.1. Tuberculoza vulvară

Este excepțional de rară și foarte greu de diagnosticat clinic. Aburel consideră că pînă în 1959 s-au publicat în literatură în jur de 100 de cazuri.

Sînt descrise următoarele forme de tuberculoză vulvară :

– granulică (formă superficială eritematoasă, miliară sau lupusul vulvar). Tegumentul vulvar se acoperă cu mici zone eritematoase, care confluează și se exulcerează ;

Scanned with OKEN Scanner

– ulcero-hipertrofică : ulcerațiile sînt unice sau multiple, marginile lor sînt decolate, neregulate, iar fundul granular, ocupat cu depozite de cazeum. Ulcerațiile pot să pătrundă în profunzime, dînd naștere unor fistule oarbe, care, ulterior, se deschid în rect sau uretră ;

– hipertrofică pură (elefantiazisul tuberculos al labiilor) : labiile mari și mici sînt difuz îngroșate pînă la profunzimea lor, căpătînd un aspect scrotal. Abcesele reci ce se constituie în grosimea labiilor pot să ulcereze, să fistuleze și să se infecteze secundar.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe identificarea bacilului Koch, prin examenul direct al secrețiilor prin culturi sau inoculări și pe biopsie.

Diagnosticul diferențial impune, în formele miliare, excluderea vulvitelor cronice parazitare sau gonococice, în formele ulcerate, excluderea șancrului sifilitic, șancrului moale și a cancerului vulvar, iar în formele hipertrofice, excluderea edemului cronic și a bolii Nicolas-Favre.

Evoluția vulvitelor tuberculoase este lentă.

Tratamentul constă în administrarea tuberculostaticelor, conform schemelor uzuale. În formele ulcerate, tuberculostaticele pot fi utilizate în aplicații locale.

6.2. Tuberculoza vaginală

Este o formă rară, de obicei, secundară tuberculozei vulvare sau a colului. Sînt descrise două forme principale :

– miliară : mici granulații diseminate, care corespund histopatologic nodulilor tuberculoși și care confluează și se ulcerează ;

– ulcerată : leziunile sînt unice sau multiple, de dimensiuni mici la început (diametrul 4–5 mm), care pot să conflueze, în timp.

Biopsia este decisivă pentru diagnostic.

Tuberculoza vaginală va fi diferențiată de sifilis (șancru sau leziuni terțiare), șancrul moale, cancerul vaginal ulcerat.

Tratamentul este general și constă în administrarea de tuberculostatice.

Scanned with OKEN Scanner

7.

VULVO-VAGINITA CHLAMIDIANĂ

La începutul secolului existența chlamidiilor ca agent infecțios a fost bănuită de Halberstaedler și Von Prowazek, care, în 1907, pun în evidență incluziunile citoplasmatice în celulele conjunctivale ale maimuței. În 1909, Stargardt găsește incluziuni identice la om, în frotiuri conjunctivale și cervicale. În 1935, Bland și Canti reușesc să izoleze aceste microorganisme pe culturi și țesuturi.

Chlamidiile reprezintă *fostul grup al virusurilor mari bazofile* (Miyagawanella) ; au fost scoase, însă, din acest grup, datorită caracterelor lor deosebite de ale virusurilor : prezența ambilor acizi nucleici, multiplicarea prin diviziune binară și organizarea oarecum apropiată de cea a bacteriilor, în ceea ce privește structura peretelui celular și prezența unor enzime metabolice. Denumirea de *neorickettsi* a fost folosită pentru a arăta legătura strînsă între rickettsi și chlamidii ; chlamidiile se deosebesc de rickettsi prin ciclul de multiplicare, prin echipamentul metabolic, prin calea de transmitere și prin inducerea unei acțiuni patologice foarte diferită. Denumirea de *TRIC* (inițialele de la Trachoma-inclusion conjunctivitis) lasă să se înțeleagă că agentul responsabil este intermediar între bacterii și virus.

În 1968, Page individualizează două specii : Chlamidia psittaci, observată în special la animale, care determină la om infecții respiratorii, transmise de animale pe Chlamidia trachomatis, un microorganism cu un spectru de patogenitate îngust, fiind patogen în condiții naturale numai pentru om (excepție pneumonia șoarecilor) la care determină infecții urogenitale.

7.1. Etiologie

Chlamidiile sînt un grup de microorganisme imobile, de formă sferică, cu diametrul în jur de 0,25 μ, cu multe caractere comune bacteriilor Gram negative, dar care sînt adaptate la parazitism intracelular. Sînt organisme

Scanned with OKEN Scanner

fragile, puțin rezistente la acțiunea căldurii, ultravioletelor și antisepticelor, care se pot conserva, însă, la frig, prin congelare. Acești germeni au *două forme de dezvoltare : forma infecțioasă, corpul elementar*, cu diametrul de 0,3 μ, stabil extracelular și *forma neinfecțioasă, corpul inițial sau reticulat*, cu diametrul de 10 μ, care se găsește numai intracelular.

Ca parazit intracelular obligator, *pentru a se multiplica* trebuie să pătrundă în celula gazdă, care-i furnizează energia. Absorbția chlamidiilor este făcută de celula gazdă, care se comportă ca fagocit „neprofesional", prin endocitoză : pseudopodele citoplasmei înconjură corpii elementari și membrana celulară, formînd în jurul lor o veziculă, care protejează microorganismele de acțiunea lizozimului ; concomitent, o celulă poate absorbi mai multe chlamidii, formînd mai multe vezicule. Pe măsura multiplicării chlamidiei, vezicula formată se mărește și se deplasează către regiunea aparatului Golgi, unde formează *incluzii intracelulare* vizibile la microscopul optic. Corpii elementari încep sinteza proteinelor și acizilor nucleici transformîndu-se în *corpi reticulați*. Aceasta corespunde fazei de latență care durează cîteva ore. Urmează faza de creștere exponențială, care durează în jur de 20 de ore, în care formele reticulare se divid prin fisiune binară. Formele reticulare încep, apoi, să se condenseze pentru a deveni corpi elementari. Această fază de creștere staționară, durează pînă la moartea celulei, liza ei și eliminarea veziculelor ; liza celulelor gazdă se produce după 40 de ore de la infecție. Veziculele se rup și chlamidiile (corpii elementari) sînt eliberate.

Cu toată asemănarea multiplicării, cele două specii sînt foarte diferite ; eventualul lor strămoș comun trebuie să fie foarte îndepărtat. C. psittaci are numeroase nișe ecologice, care i-au furnizat mutații diverse. C. trachomatis este o specie foarte omogenă, aproape unica nișă ecologică fiind omul, fapt care i-a dat o stabilitate genetică. Aceste fapte permit speranța producerii unui vaccin împotriva C. trachomatis, care să protejeze omul împotriva tuturor afecțiunilor date de acest microorganism. Se poate spera, de asemenea, la eradicarea C. trachomatis, în timp ce acest fapt pare imposibil pentru C. psittaci.

Se colorează ca și rickettsiile cu coloranți bazici, se dezvoltă în culturi de celule și în sacul vitelin al oului embrionat, posedă o endotoxină și un antigen fixator de complement, comun grupului.

Ultrastructura, asemănătoare cu cea observată la rickettsi, arată că microorganismul prezintă o membrană trilamelară exterioară, care corespunde peretelui rigid al bacteriei, citoplasma cu numeroși ribozomi și un nucleu mic, în care este condensat ADN-ul.

Cu ajutorul microimunofluorescenței s-au diferențiat 15 *serotipuri* pentru C. trachomatis, patogene pentru om : serotipurile : L-1, L-2 și L-3 sînt legate de limfogranulomatoza venerianã ; A, B, Ba și C de trachomul hiperendemic, răspunzător de cecitate și D și K în relație cu infecțiile genitale și bolile oculare sporadice.

Deci, *chlamidiile au unele caractere specifice bacteriilor, dar, în unele privințe, seamănă cu virusurile. Cu bacteriile se aseamănă* prin aspectul morfologic și structural al corpusculului elementar, care are un perete celular rigid, asemănător, ca structură și conținut, cu al bacteriilor Gram negative ; conține ambii acizi nucleici, dezoxiribonucleic și ribonucleic ; se

Scanned with OKEN Scanner

mutiplică prin diviziune binară ; este sensibil la unele antibiotice. *Dintre proprietățile virsurilor* la chlamidii se constată parazitismul intracelular, ciclul lor evolutiv desfășurîndu-se numai în celula gazdă ; sînt lipsite de citocrom și incapabile de a sintetiza adenozintrifosfatul, fapt pentru care sînt considerați „paraziți energetici" ; celula gazdă este singura sursă de ATP necesară pentru reacțiile metabolice ale chlamidiilor.

În țara noastră infecția genitală chlamidiană a fost recunoscută tîrziu, primele lucrări fiind prezentate în 1974 în Timișoara (Elias A., Leibovici V.) pe marginea a 27 de cazuri de uretrită chlamidiană diagnosticate și tratate.

În afară de prezența C. trachomatis serotip D și K, la baza infecției ar mai sta și o predispoziție genetică particulară (Weinstein, 1983), sugerată de prezența, în marea majoritate a cazurilor, a unui antigen de histocompatibilitate specifică (HLA-B_{27}) ; C. trachomatis ar determina apariția infecției urogenitale la indivizii predispuși genetic.

7.2. Epidemiologie

Chlamidia trachomatis se transmite prin contact sexual și în cursul nașterii, în cazul unei infecții neonatale. Lucrările care susțin aceste fapte sînt numeroase :

Studiile realizate în America de Nord și Europa arată că 1–7% dintre bărbații sănătoși sînt purtătorii unei infecții uretrale cu C. trachomatis și că 5–20% dintre femeile fără nici un simptom, examinate în serviciile prenatale sau antiveneriene, prezintă infecție cervicală chlamidiană. Oriel (1976) a demonstrat prin studii epidemiologice că mai mult de 80% dintre femeile contacte ale bărbaților cu uretrită cu C. trachomatis, prezintă chlamidii în colul uterin. Nayar (1976) constată că 75% din femeile la care s-a izolat Chlamidia nu au nici un simptom. Ele trebuie tratate totuși, deoarece infectează partenerul. Hilton și colab. (1974) raportează că incidența C. trachomatis la femeile cu gonoree, poate depăși 60%. Ridgway (1977), constată microorganismul la 36,6% din 205 femei cu gonoree. Infecția mixtă cu C. trachomatis – N. gonorrhoeae este frecventă, putînd fi transmișii simultan ambii agenți etiologici sau după infestarea cu gonococ se reactivează o infecție chlamidiană asimptomatică, perexistentă în vagin. Infecția mixtă C. trachomatis – una din 3 specii patogene pentru aparatul genital (Trichomonas vaginalis, Herpes simplex hominis, Candida albicans), se constată la 18–35% dintre femeile cu infecție chlamidiană. Din 63 de femei curate, sănătoase, Ridgway constată infecția chlamidiană numai la 3%. Woolfitt și Watt (1977) constată chlamidii în canalul cervical la 1% dintr-un grup de 200 de femei internate într-un sanatoriu și la 26% din femeile internate într-o clinică de boli transmisibile, fapt ce arată că infecția chlamidiană este legată de prezența gonoreei și trichomonazei. Mavrov (1985) decelează chlamidii la 36% din soții femeilor infectate. În 1981, Siboulet și colab. pun în evidență microorganismul la 64% din partenerele bărbaților infectați, iar Willcox (1978) la 60% din partenerele bărbaților purtători de C. trachomatis, fapte ce probează contagiozitatea. Cu toate că datele legate de incidența infecției genitale cu C. trachomatis diferă de la un

Scanned with OKEN Scanner

autor la altul, ea este, probabil, în creştere, deoarece incidenţa uretritelor negonococice a crescut dramatic în ultimele două decenii şi C. trachomatis a fost izolată de la 30–50% dintre bărbaţii cu uretrite negonococice (Stamm şi colab., 1983). Infecţii cervicale cu C. trachomatis au fost constatate la mai mult de 5% dintre studentele asimptomatice, şi din gravidele consultate prenatal, la peste 10% dintre femeile consultate în cabinetele de ginecologie şi la peste 20% dintre cele prezentate în clinici de boli transmisibile sexual (Berger, 1979). În S.U.A. frecvenţa C. trachomatis în col, la femeile gravide, este de 5 la 10 ori mai mare decît cea cu N. gonorrhoeae.

7.2.1. Frecvenţa

Din 546 de bolnavi cu uretrită negonococică au fost puse în evidenţă chlamidii la 56,9%, iar din 276 de femei cu vaginită la 42% (Siboulet, 1981). Incidenţa C. trachomatis la femeile prezentate în clinicile de boli dermatovenerice este de 12–39%. Atanasiu şi colab. (1984) constată chlamidii la 20,6% dintre gravide. Investigînd 596 de femei, Saviceva (1985) pune în evidenţă chlamidii în vagin sau col la 71 (11,9%). Bruce şi colab. (1981) arată că incidenţa cea mai mare a chlamidiilor din tractul uro-genital se constată în colul uterin ; la 2–12% dintre femeile care consultă ginecologul sînt prezente chlamidii în vagin şi în col ; la femeile cu cervicită, incidenţa se ridică la 34%, iar la cele cu cervicită erozivă hipertrofică la 50–85%. Schachter arată că infecţiile cu C. trachomatis, cu transmitere sexuală, capătă un aspect epidemic, picul frecvenţei fiind în jurul vîrstei de 20 de ani, la fel ca şi la alte boli transmisibile sexual. S-a stabilit că în S.U.A. se produc anual 3 milioane de infecţii cu chlamidii, comparativ cu 2 milioane de infecţii gonococice.

În S.U.A., pacienţii cu infecţii genitale produse de C. trachomatis cheltuiesc anual pentru tratament, mai mult de un bilion de dolari.

7.3. Manifestări clinice

S-au semnalat cel puţin 20 de afecţiuni legate de infecţii prin C. trachomatis şi lista se măreşte rapid.

Perioada de incubaţie este dificil de precizat, ea fiind necunoscută la 65% dintre femeile infectate ; în cazurile cunoscute se situează între 8 şi 15 zile.

Semnele clinice ale cervico-vaginitei chlamidiene nu sînt caracteristice şi nu este posibil de a o distinge clinic de infecţia gonococică (Ripo şi colab., 1978). Din 116 femei la care microorganismul a fost constatat în exsudatul vaginal, aproape 20% nu prezentau nici un simptom (Siboulet şi colab., 1981).

Tabloul clinic este, în general, frust ; leucorei izolate la 16% din cazuri, vulvo-vaginite subacute în 6%, cervicită cu tendinţă de sîngerare, care cedează rapid sub tratament în 60% ; la majoritatea, infecţia chlamidiană

Scanned with OKEN Scanner

provoacă o inflamație cervicală mucopurulentă însoțită de ectopie și edem. De cele mai multe ori se decelează leziuni ale aparatului uro-genital plurifocale (Mavrov, 1985). Asocierea vaginitei cu o cervicită purulentă nu este un semn patognomonic pentru prezența acestui organism, aceasta observîndu-se și în alte infecții cervicale ; totuși, un col „sănătos" macroscopic este puțin probabil de a fi colonizat de C. trachomatis (Oriel și colab., 1979).

Cervicita : Deoarece *aspectul colului* este cel mai caracteristic pentru infecția genitală cu C. trachomatis, voi insista asupra acestei localizări. Chlamydia trachomatis a fost izolată din cervix la 30 pînă la 60% din femeile cu gonoree sau contacte ale bărbaților cu gonoree, la 30–70% din pacientele a căror bărbați prezintă uretrite negonococice și de la 10–20% dintre cele prezentate la clinicile de maladii transmisibile sexual, care nu au avut contact cu un bărbat cu uretrită. Femeile cu ectopie cervicală, care folosesc contraceptive orale se pare că au o frecvență mai mare a infecției cu C. trachomatis în col (Stamm, 1983). Colul infectat este hipertrofiat (edematos și congestionat) cu epiteliu ectopic, cu friabiiltate crescută. Cu toate că multe femei cu infecție cervicală cu C. trachomatis au colul normal, ele prezintă o endocervicită, manifestată printr-un exsudat mucopurulent în orificiul cervical. *Endocervicita* pare a fi la fel de frecventă ca și uretritele la bărbat, cu toate că este diagnosticată mult mai rar, deoarece cervicita dă mai puține simptome și clinicienii nu se gîndesc să recunoască semnele ei. Mucusul endocervical infectat cu Chlamydia are o culoare de la galben la cenușiu, iar după întinderea pe lamă, în strat subțire, colorat Gram, constată la microscopul cu imersie o medie de 5 polimorfonucleare (1 000 x) pe cîmp. Aceste constatări mai puțin specifice decît culturile sînt analoage cu criteriile folosite pentru diagnosticul de uretrită cu chlamidii la bărbat (Stamm, 1983). Virusul Herpes simplex cauzează inflamația și ulcerația exocolului, mai frecvent decît la nivelul endocolului ; aspectul poate fi confundat cu o cervicită chlamidiană sau gonococică. Prezența endocervicitei mucopurulente sugerează prezența C. trachomatis și N. gonorrhoeae. Dacă testele pentru gonoree sînt negative, endocervicita negonococică poate fi tratată cu tetraciclină ca și uretritele negonococice, iar partenerul sexual trebuie examinat pentru uretrită negonococică.

Cervicita chlamidiană poate fi asociată cu o atipie citologică, mai frecvent o atipie reactivă, metaplazică și modificări care sugerează displazia (Ress, 1977).

Cunoașterea *sindromului uretral la femeie*, în infecția genitală cu C. trachomatis, are o importanță practică deosebită. C. trachomatis a fost constatată ca cel mai obișnuit organism patogen izolat de la femeile cu disurie (Berger, 1979) și frecvent la studentele cu „piurie sterilă" (Punnonex, 1979), cu absența uropatogenilor, în „urina recoltată la mijlocul micțiunii". Chlamydia a fost identificată în uretră la peste 25% din pacientele prezentate la clinicile de maladii transmisibile sexual, care prezentau o infecție uretrală sau cervicală ; Chlamydia poate fi izolată din uretră și la femeile fără simptome de uretrită.

Asociația vaginitei cu manifestări monoarticulare, a genunchiului sau cotului, a fost observată în 6% din cazuri, iar sindromul uretro-conjunctiv-sinovial la 5,7% din femeile cu C. trachomatis prezntă în vagin.

Scanned with OKEN Scanner

7.4. Diagnostic

Multe infecții cauzate de Chlamydia trachomatis sînt asimptomatice, iar cînd prezintă simptome, acestea sînt nespecifice și, din acest motiv, nu se pune diagnosticul clinic de infecție chlamidiană ; toate infecțiile determinate de C. trachomatis, cu excepția clasicului trahom, pentru diagnostic necesită examene de laborator. În trecut, se cercetau incluziile intracelulare, după coloratia Giemsa și se efectuau culturi pe ou în incubație. În prezent, diagnosticul se pune cu ajutorul culturilor celulare și prin teste serologice de microimunofluorescență.

Prelevarea se face prin grataj, cu o chiuretă mică (oftalmologică, de exemplu), care permite recoltarea celulelor infectate sau a corpilor elementari, de la joncțiunea col-endocol și din fundul vaginului. Prelevatul se trece pe un mediu de transport (în care se poate păstra pînă la o săptămînă) din care, în laborator, se recoltează materialul de cercetat.

Determinarea antigenelor specifice prin imunofluorescență este un examen dificil, fiind necesar un laborator utilat. Necesită ser imun polivalent, capabil de a pune în evidență cele 15 serotipuri cunoscute în prezent ; serul imun specific nu este încă comercializat.

Kahramanov și colab. (1985) pun diagnosticul de infecție cu chlamidii prin injectarea intradermică a alergenului chlamidic specific de grup.

În prezent, cel mai bun mijloc de diagnostic este izolarea agentului cauzal prin culturi de țesuturi. Susele celulare de tip McCoy (celule epiteliale de origine umană) și HeLa 229 (celule maligne) sînt cele mai folosite. Diagnosticul pozitiv se face prin prezența incluziunilor citoplasmatice caracteristice, 48 de ore și/sau 72 de ore, după inoculare.

Cercetările în curs de efectuare din Institutul Cantacuzino, urmăresc punerea la punct a unui test imunoenzimatic pentru evidențierea chlamidiilor, printr-o tehnică accesibilă fiecărui laborator de policlinică sau spital și cu posibilitatea obținerii rezultatelor în cursul zilei în care s-a recoltat (Crăcea, 1985).

7.5. Complicații

Infecția chlamidiană cervico-vaginală are tendința de a evolua inaparent clinic, fapt care duce la crearea și menținerea unei surse importante de infecție, cu apariția, uneori, a complicațiilor, ca primul semn al bolii.

Paavenen și colab. (1980) emit ipoteza că C. trachomatis, prin multiplicarea sa intracelulară, ar putea induce *modificări morfologice discariotice* în celulele epiteliale ale cervixului ca și unele virusuri oncogene ; autorii au observat o incidență mai mare a infecției genitale cu chlamidii, la femei cu epiteliu atipic în frotiul Babeș-Papanicolaou.

Mulți medici consideră că infecția chlamidiană contribuie la determinarea *infecțiilor pelviene*. Eilard și colab. (1976) au fost primii care au izolat

Scanned with OKEN Scanner

C. trachomatis din trompe în două din 22 de cazuri examinate, iar Mardh (1977) izolează germenul din fragmente de trompe recoltate prin laparotomie la 6 (30%) din 20 de cazuri examinate ; Schachter (1981) consideră că 30% din salpingitele acute sînt chlamidiene ; acestea au aspectul de „pelvis viscos" sau de „ouă de broască" (Suchet, 1980). Studii efectuate în Finlanda (Punnom, 1979) și în S.U.A. (Chen, 1979) au constatat că obstrucția tubară este în corelație semnificativă cu probele serologice ale unei infecții vechi cu C. trachomatis ; ea are aceeași capacitate ca și gonococul de a infecta salpinga. La femeile cu vaginită chlamidiană, *sterilitatea* este frecvent întîlnită. Crăcea (1981) izolează C. trachomatis de la 5,5% femei sterile și de la 3% dintre femeile gravide. Kahramanov și colab. (1985) prin proba intradermică cu alergen chlamidic, constată infecția la 11 (14,5%) din 76 de femei cu sterilitate primară și la 13 (24%) din 54 cu sterilitate secundară. În Norvegia, Qvigstad și colab. (1982) izolează C. trachomatis de la 13,8% din femeile admise pentru întreruperea voluntară a sarcinii ; 29,3% dintre acestea au făcut o *pelviperitonită* la aproximativ două săptămîni după intervenție. C. trachomatis ar putea fi o cauză probabilă a *peritonitei exsudative* și a *perihepatitei*, ca o complicație a vaginitei. Müller-Schoop (1978), prin laparotomie, au stabilit diagnosticul de perihepatită acută la 11 femei tinere ; examenul serologic, prin imunofluorescență pentru anticorpi antichlamidieni, a evidențiat prezența IgG și IgM în titru de 1 : 1 024 sau mai mare, dovadă certă a unei infecții recente cu C. trachomatis.

Asocierea dintre colpită, cervicită, uretrită cu dezinterie bacilară, conjunctivită și artrită sau asocierea vaginitei, cervicitei sau uretritei cu una dintre ele, este cunoscută în literatură ca *sindrom Reiter*. Cauza și patogenia sindromului Reiter sînt necunoscute (Gilliand și Manik, 1983), dar în majoritatea cazurilor boala este transmisă sexual. În etiologia bolii au fost incriminați mulți agenți infecțioși, dar rolul lor este nesigur. Chlamydia și Mycoplasma au fost izolate din vaginul și colul pacientelor cu acest sindrom, dar boala se întîlnește și la femei cu culturi negative și majoritatea femeilor cu infecții cu Chlamydia și Mycoplasma nu fac sindromul Reiter. Colpita și/sau cervicita, asociate cu artrită sau alte afecțiuni ale sindromului Reiter, pot fi determinate de infecții cu Salmonella, Shigella sau Yersinia. Antigenul HLA-B 27 a fost prezent la 80% din pacienții cu acest sindrom. Sindromul Reiter are, uneori, o evoluție prelungită și gravă (Letucih, 1985).

Unii autori raportează o *prematuritate* și o *mortalitate perinatală* îngrijorătoare (Martin și Koutsky, 1982), pacientele lor cu chlamidii în vagin (foarte tinere, cu un nivel economic scăzut) prezentînd un număr mare de *corioamnitoite, febră maternă* și *mortalitate infantilă* (33%), pe 18 cazuri ! Saviceva (1985) constată că, la termen, greutatea copiilor mamelor cu chlamidioză a fost de 3 305,9±65,5, iar cea a nou-născuților din lotul martor de 3 457±40,5. Willcox (1979) consideră că infecția chlamidiană cervicovaginală poate determina naștere prematură. Din contră, pentru Heggie și Lumianco (1981) nu există diferențe între femeile cu și fără chlamidii în vagin, în ceea ce privește avorturile, întîrzierea în creștere și mortalitatea perinatală (pe 1 327 gravide) ; absența IgM specifică în sîngele din cordon la mai mult de o sută de copii născuți din mame infectate, pledează îm-

Scanned with OKEN Scanner

potriva posibilității infecției congenitale. *Rolul chlamidiilor din vagin, în patologia materno-fetală rămîne încă în discuție* (Colan, 1984). Un grup științific O.M.S. (1978) consideră că infecția chlamidiană trebuie să preocupe mai mult... „este posibil ca această infecție să fie la originea sarcinilor ectopice, sterilității, avorturilor spontane, morții intrauterine a fătului și deceselor neonatale".

În prezent este unanim acceptat faptul că *infecțiile chlamidiene ale nou-născuților* sînt rezultatul contaminării lor intrapartum, de la mame cu cervico-vaginită chlamidiană. În 1909–1911 Linder stabilește legătura între infecția genitală a părinților și conjunctivita cu incluzii a nou-născuților iar dovada certă o aduce Jones și colab. (1959) care au reușit să izoleze pe ou embrionat, C. trachomatis din vaginul mamei și din *leziunile conjunctivale ale nou-născutului*. Ulterior corelația dintre tulpinile vaginale de C. trachomatis și unele cazuri de conjunctivită neonatală, a fost frecvent relatată ; Neggie și colab. (1981) de exemplu, constată culturi pozitive din conjunctive și nasofaringe la 28% dintre copiii mamelor cu chlamidii în vagin. La nou-născut *conjunctivita chlamidiană* are o perioadă mai lungă de incubație decît cea gonococică (5 la 14 zile, față de 1 la 3 zile). Alte cauze obișnuite a conjunctivitelor nou-născuților sînt Stafilococcus aureus, Hemophilus influenzae, H. parainfluenzae, Streptococcus pneumoniae și virusul herpetic simplex. Conjunctivita neonatală chlamidiană are un debut acut, cu o scurgere mucopurulentă, uneori cu formarea de membrane ; cu toate acestea este imposibil de a o diferenția de alte forme de conjunctivită bacteriană ; sînt necesare examene de laborator. Incluziile din celulele epiteliale, pot fi adesea puse în evidență pe frotiul din secreția conjunctivală, dar aceasta este o metodă mai puțin sensibilă decît culturile. Similar, frotiul colorat gram poate pune în evidență gonococi sau, mai rar, mici cocobacili Gram negativi, în conjunctivitele cu Hemophilus, dar și pentru aceste microorganisme frotiurile trebuie însoțite de culturi (Stagno și colab., 1981). Dacă conjunctivita chlamidiană neonatală nu este tratată cu antibiotice oral, poate determina pneumonie chlamidiană (Stamm, 1983). Foarte rar un trahom, datorat infecției cu C. trachomatis se poate produce la copii care nu trăiesc în zone endemice și care, probabil, este rezultatul tîrziu al unei infecții achiziționate la naștere.

Sindromul de pneumonie al nou-născuților recunoaște în unele cazuri o etiologie chlamidiană. Frecvența lor este de 2–6 cazuri la 1 000 de născuți vii și se constată la vîrsta de 1–4 săptămîni (Knight, 1983). Contaminarea are loc în timpul nașterii de la mama infectată, iar infecția aparatului respirator este rezultatul aspirării fluidului vaginal în timpul nașterii sau al drenării chlamidiilor din conjunctiva infectată în faringe. Saxon (1978) izolează C. trachomatis din exsudatul nazofaringian de la 18 copii din 20 cu pneumonie iar din aspiratul traheal la toți. Harrison și colab. (1978) examinînd 30 de copii cu sindrom de pneumonie, au izolat C. trachomatis din exsudatul faringian de la 15. Anticorpii IgG și IgM specifici pentru C. trachomatis au fost puși în evidență într-un titru de 1 : 32 – 1 : 512 în serul sanguin, în aspiratul nazofaringian și în lacrimi. Dunlop (1980) relatează 2 cazuri de pneumonie, la copii de 7–10 săptămîni, produsă de C. trachomatis și rezolvate prin tratament cu antibiotice.

În *postpartum* la 24% din lăuze s-au izolat din vagin C. trachomatis (Qvigstod și colab., 1982).

Scanned with OKEN Scanner

Chlamydia trachomatis poate produce rar o *endocardită subacută și infecții respiratorii la copii mai mari și la adulți* (Stamm și Holmes, 1983). Paavonen și colab. (1978) constată adesea la femeile cu cervico-vaginită chlamidiană *complicații oculare*. Keat și colab. (1978) consideră că C. trachomatis poate fi agent patogen important în *artritele inflamatoare, tenosinavite și fasciite*, ca o complicație a cervico-vaginitelor.

7.6. Tratament

În majoritatea cazurilor este o infecție care se autolimitează, eventual cu vindecare spontană în decurs de cîteva săptămîni. Riscul transmiterii partenerului sexual, complicațiile care pot surveni consecutiv unei infecții acute, precum și existența unor forme inaparente, care pot da complicații sau se pot transmite, indică necesitatea tratării bolnavelor.

Chlamidia ca și alte bacterii este susceptibilă la unele antibiotice. Testele de laborator, moartea șoarecilor și a embrionilor de găină inoculați, ca și creșterea microorganismelor în culturi de țesuturi, sînt inhibate de tetraciclină, eritromicină, cloramfenicol și rifampicină ; bacitracina și polimixina B sînt mai puțin active ; penicilina și ampicilina suprimă multiplicarea Chlamidiei, dar nu și eradicarea microorganismelor *in vitro*. Cefalosporinele sînt relativ ineficace asupra C. trachomatis iar streptomicina, gentamicina, neomicina, kanamicina, vancomicina, ristocetinul, spectinomicina nu sînt active în concentrația care inhibă multe bacterii și fungi. Pentru tratamentul infecțiilor umane tetraciclina și eritromicina sînt cele mai mult întrebuințate.

Infecția genitală chlamidiană nu poate fi eradicată printr-o singură doză sau prin tratament antimicrobian de scurtă durată ; trebuie efectuat cel puțin 7 zile și uneori 2–3 săptămîni. Eșecul tratamentului după tratarea unei infecții genitale cu tetraciclină, indică o terapie neadecvată, un diagnostic etiologic greșit sau o reinfectare.

Toate infecțiile chlamidiene răspund la *tetraciclină* ; nu au fost descrise tulpini de C. trachomatis rezistente la acest antibiotic. Se administrează 500 mg de 4 ori pe zi, 7 zile sau 1 g/zi timp de 14–21 de zile. Tetraciclina 2 g/zi, în patru prize, 10 zile vindecă microbiologic și clinic salpingita cu C. trachomatis. *Eritromicina* se administrează în doză de 600 mg de 4 ori pe zi, 14 zile ; pentru tratarea femeilor gravide, 600 mg de patru ori pe zi, 7 la 10 zile, constituie medicamentul de elecție ; administrată în al treilea trimestru de sarcină, previne infecția nou-născutului ; 6,2% eșecuri. *Vibramicina* 100 mg×2 pe zi ; 10 zile consecutiv ; 3,9% eșecuri ; *Limecilina* (Tetrasol) 150 mg × 4 pe zi, 15–20 de zile ; *Tiamfenicol* per os 2,5 g în prima zi, apoi 2 g zilnic, în următoarele 9 zile. *Minocilina* și *doxicilina* sînt mai active decît tetraciclina in vitro și cu efect clinic bun, în doză de 100 mg/zi, timp de 7 zile (Knight, 1983).

Testele de control se fac la o săptămînă după terminarea tratamentului. În toate cazurile se recomandă tratament identic partenerilor.

Un aspect interesant este faptul că la 12 bărbați și 12 femei vindecați clinic (Elias și colab., 1983) s-a constatat că toți bărbații au rămas pur-

Scanned with OKEN Scanner

tători spermatici de chlamidii și 10 din 12 femei purtătoare sănătoase, deși au făcut cîte 2–3 cure de tratament specific. Aceste date arată complexitatea problemei din punct de vedere epidemiologic.

Administrarea de colir cu NO_3Ag nu previne conjunctivita nou-născutului iar colirul cu rifampicină nu face decît să întîrzie apariția infecției.

Tratamentul partenerilor sexuali. Creșterea frecvenței infecțiilor cu C. trachomatis este legată în parte de schimbările comportamentului sexual și datorită nediagnosticării și netratării de clinician, a pacientelor cu simptome și partenerii lor sexuali. Sînt frecvente cazurile de uretrite negonococice și endocervicite mucopurulente netratate ; partenerii sexuali sînt trataţi mai rar. Mai mult, aproximativ 20% dintre bărbații și 30 la 50% dintre femeile cu gonoree, au concomitent și o infecție cu C. trachomatis ; numai într-un caz din 4, clinicile de maladii transmisibile sexual, recomandă ca tratament asociat celui gonococic tetraciclină, care să vindece concomitent și infecția chlamidiană. C. trachomatis, uretrală și cervicală determină infecții la partenerii sexuali, care, uneori, sînt asimptomatice. Aspectul este analog cu cel al infecțiilor gonococice asimptomatice la partenerii sexuali ai pacientelor cu gonoree. În absența posibilității de a diagnostica infecția cu C. trachomatis, partenerul sexual al pacientului cu simptome atribuite C. trachomatis (uretrita negonococică sau cervicita mucopurulentă) trebuie consultat. Partenerii cu semne clinice evidente de infecție cu C. trachomatis, trebuie trataţi. Chiar cei fără semne clinice evidente, care recent au avut contact sexual, cu un partener, cu posibilă infecție chlamidiană (uretrită negonococică sau cervicită mucopurulentă) este bine să fie trataţi.

Scanned with OKEN Scanner

8.

VULVO-VAGINITA RICKETTSIANĂ

Bolile determinate de rickettsii la om, constau într-o entitate de varietăți clinice, determinate de microorganisme din familia Rickettsiacee.

Rickettsiile sînt paraziți obligator intracelular, aproximativ de talia unei bacterii și se văd la microscop de obicei, ca cocobacili pleomorfi ; sînt microorganisme care, prin însușirile morfologice și biologice, ocupă o poziție intermediară între virusuri și bacterii. De primele le apropie dezvoltarea intracelulară, intracitoplasmică pentru unele, intracitoplasmică și intranucleară pentru altele, exceptînd R. quintana, care se poate dezvolta și în afara celulelor, iar de bacterii planul de organizare, echipamentul enzimatic și structura antigenică.

Cu o singură excepție, R. burnetti, rickettsiile se transmit la om prin vectori ; acestea, cu dimensiuni mai mici, sînt filtrabile și se transmit prin multiple căi.

Izolarea agentului etiologic din materialele clinice de investigat este costisitoare, cere timp și noroc pentru personalul laboratorului (Woodward, 1983). Diagnosticul este sigur cînd microscopic, pe secțiuni de țesuturi se pun în evidență rickettsii.

Primele metode de izolare a rickettsiilor prin inocularea produsului de investigat pe ou embrionat sau pe culturi de țesuturi nu se mai practică. În prezent se folosesc teste serologice, mai frecvent teste de fixare a complementului cu antigen specific.

Tratamentul bolilor determinate de rickettsii se face cu cloramfenicol sau tetraciclină.

Vaginita rickettsiană este întîlnită excepțional. Ciortoloman și colab. (1984) descrie un caz de vaginită cronică, cu leucoree moderată, prurit, usturimi, cu ulcerații vaginale și vulvare. Examenul histopatologic efectuat din vagin și labiile mici, pune în evidență un infiltrat polimorf care sugerează infecția cu rickettsii. Testele serologice pozitive pentru R. burnetti confirmă diagnosticul. După tratament cu tetraciclină leziunile vulvo-vaginale se vindecă și testele serologice se negativează.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

9.

VAGINITA CU MICOPLASME

Perfecționarea tehnicilor de cercetare, în special a culturilor și testelor serologice a permis precizarea etiologiei unor sindroame uro-genitale, inclusiv a unor vaginite, determinate de microorganisme din genul Mycoplasma. Dacă prima micoplasmă a fost izolată în 1898, numai în anii 30 și 40 a început cercetarea și izolarea lui.

9.1. Etiologie

Descoperirea micoplasmei în tractul uro-genital a fost făcută în 1937, cînd Dienes și Edsoll au reușit să cultive un microorganism pe care l-au numit P.P.L.O. (pleuro-pneumonia like organism) – termen abandonat în prezent – din secreția unei glande Bartholin a unei laborante. S-a considerat atunci că infecția este datorată contactului cu șobolanii. În 1940 Dienes regăsește acest organism în secreția vaginală a femeilor cu cervicită, iar Smith în 1942 îl observă în colul și vaginul unei femei și în uretra partenerului care prezenta o uretrită negonococică. După această dată, lucrări din ce în ce mai numeroase atrag atenția asupra acestui microorganism prezent în secreția vaginală și asupra posibilității transmiterii lui pe cale sexuală.

Micoplasmele sînt microorganisme procariote, polimorfe, mai frecvent sferice, cu diametrul de 125–150 mμ, dotat cu mare plasticitate, imobile, Gram negative, fără perete celular, anaerobe facultativ. Se spune adesea că sînt bacterii fără perete, fapt indicat și de denumirea de Molicute, dat clasei din care face parte (din latinescul mollis-cutis : perete moale). *Într-un sens ele sînt bacterii,* deoarece micoplasmele conțin ADN și ARN. Ele se divid prin fisiune binară, se multiplică pe mediu artificial, sînt sensibile la unele antibiotice, sînt adesea purtătoare de virusuri. *Unele caractere însă*

le disting de bacterii. Astfel genomul lor de 0,5–1 × 10^9 daltoni este aproape jumătate din cel al bacteriilor (genomul la Escherichia coli, de exemplu, este de 2,8 × 10^9 daltoni). La microscopul electronic se observă o membrană citoplasmică (nu perete), cu trei foițe de aproximativ 10 nm grosime, constituite din proteine și lipide, în citoplasmă numeroși ribozomi și corpi denși a căror natură nu se cunoaște încă și în centru un acid dezoxiribonucleic filamentos.

Absența peretelui este proprietatea cea mai importantă pentru înțelegerea biologiei și patogenității micoplasmelor. Lipsa lui determină rezistență la antibioticele din grupul betalactaminelor, și o afinitate forte pentru membranele celulare. Neavînd perete, însă, sînt mai sensibile la variațiile mediului (pH, temperatură, toxicitate) ; sînt rezistente la temperaturi scăzute. Tot absența peretelui le permite de a fi pleomorfe, forma putînd varia, după condiții, la același organism ; această plasticitate și talia mică fac dificilă identificarea lor pe frotiu proaspăt sau colorat.

Se cunosc 11 micoplasme patogene la om, dintre care patru specii se găsesc în tractul uro-genital. Ureaplasma urealyticum care grupează toate formele T (tiny) de micoplasme, este cea mai des întîlnită, M. hominis mai rar observată, M. fermentans și primatum foarte rar constatate. Acestea pot secreta substanțe toxice : Ureaplasma eliberează amoniac care hidrolizează ureea și poate provoca oprirea activității cililor și eventual distrugerea lor ; M. hominis hidrolizînd arginina este nocivă pentru celule, epuizînd o parte din acizii lor aminați. În plus privează celulele de glutamine, purine și pirimidine, necesare existenței lor.

McCormack și colab. (1972) consideră că micoplasmele și ureaplasmele colonizează întregul tract genital inferior – vestibulul, vaginul și ectocervixul – ca și uretra distală. Dunlop și colab. (1969) comparînd probele obținute din uretră, vagin și col izolează mai frecvent organismul din vagin, fapt care arată superioritatea culturilor din vagin față de cele din col.

9.2. Epidemiologie

La oameni sănătoși numeroși autori constată micoplasme la nivelul aparatului genital, mai frecvent la femeie decît la bărbat (Csonka, 1966 – 10% ; Thivolet, 1969 – 30% ; Bohbot, 1981 la 29,9% dintre bărbați și 32% din femei ; Teodoru și colab. (1981), 20% micoplasme T și 11,6% M. hominis, în vagin, fapt ce pune la îndoială patogenitatea.

Argumentele în favoarea patogenității și contagiozității sînt mai numeroase. La copii micoplasma este inexistentă, exceptînd nou-născuții a căror mame sînt purtătoare de micoplasme în vagin și la care se constată în vagin și uretră (în proporție de 11,2%. Shepard (1964) consideră că micoplasmele sînt microorganisme obișnuite în tractul genital inferior la femeia sexual activă. Archer (1968) izolează tulpini de Ureaplasma urealyticum din urină numai la 8% din virgine, la 58% din gravide și la 51% din cele cu sterilitate clinică. Acest autor consideră că probele de urină pot da informații asupra speciilor de micoplasme din vagin ; Braun și colab. (1970) însă raportează că în culturile din urină se constată mai puține tulpini de micoplasme decît în vagin.

Scanned with OKEN Scanner

Foy și colab. (1975) examinînd 128 de urini de la femei de peste 13 ani constată culturi pozitive la 20 (15,6%) pentru Ureaplasma urealyticum, la 8 (6,2%) pentru Mycoplasma hominis și la 5 (3,9%) pentru ambele. În aceeași proporție s-a constatat și la partenerul sexual, fapt ce sugerează că transmiterea a avut loc prin contact sexual. McCormak și colab. (1976) cercetează colonizarea vaginală cu micoplasme la o școală de surori, în legătură cu experiența sexuală. Ei au observat că femeile mature sexual, care nu au avut contact sexual, prezintă o incidență scăzută a infecției, în timp ce 37% din femei active sexual cu un singur partener și 75% din cele cu mai mulți parteneri au culturi pozitive pentru Ureaplasma urealyticum. Cercetarea este în acord cu un studiu mai vechi al lui Shepard (1954) care cultivă U. urealyticum de la 61% din femeile a căror parteneri au uretrite negonococice. La Centrul O.M.S. pentru Maladii Infecțioase Urogenitale din Paris (1977) s-au izolat la 18% din femei cu vaginite acute U. urealyticum și la 12% M. hominis, iar la cele cu vaginită subacută în 21% din cazuri U. urealyticum și în 7% M. hominis. Foarte frecvent micoplasmele se constată în vaginul partenerelor bărbaților cu uretrită negonococică. Prezența micoplasmelor în vaginitele și cervicitele acute, dispariția lor după tratament coincizind cu vindecarea clinică, constituie încă un argument care pledează pentru patogenitatea micoplasmelor.

Se pare că micoplasmele genitale pot rămîne saprofite și devin patogene în unele condiții : după traumatisme mecanice (de exemplu, după un contact dificil), după repetarea examenelor iritante, (după examene cu valve, badijonări cu substanțe concentrate), după traumatisme operatorii, după tratamente cu corticoizi și, mai ales, după administrare de penicilină și metronidazol. În prezent există o recrudescență a infecțiilor urogenitale cu micoplasmă.

9.2.1. Frecvența

Nou-născuta poate fi contaminată cu micoplasme în timpul trecerii prin filiera genitală. Frecvența izolării acestui microorganism este proporțională cu numărul mamelor infectate. După naștere, micoplasmele genitale dispar treptat, la un an mai puțin de 5% dintre copii fiind infectați. La pubertate băieții nu prezintă decît rar infecție genitală cu micoplasme în timp ce înainte de pubertate U. urealyticum se constată la aproximativ 10% dintre fetițe. După pubertate izolarea celor două micoplasme crește cu vîrsta, infecția apărînd mai precoce și frecvența izolării crescînd mai rapid la fete decît la băieți. Există o corelație strînsă între activitatea sexuală și infecția cu micoplasme a aparatului genital. Alți factori ca situația socio-economică modestă, folosirea de contraceptive orale și dispozitive intrauterine, sarcina, sau faptul de a fi soția unui bărbat cu uretrită negonococică, fac ca izolarea microorganismelor să fie mai frecventă decît la femeile din grupul care nu prezintă aceste particularități. Folosirea regulată a condoamelor scade frecvența infectărilor. S-a izolat U. urealyticum din faringele a 5–10% și M. hominis la 1,5–3% dintre adultele sănătoase. După pubertate se constată o frecvență crescută a slabului *titru de anti-*

Scanned with OKEN Scanner

corpi atît pentru M. hominis cît și pentru U. urealyticum, fapt ce se corelează cu izolarea crescută a micoplasmelor în această epocă ; picul frecvenței este atins în grupa de vîrstă de 40–49 de ani, cînd 95% din serurile studiate sînt pozitive.

9.3. Manifestări clinice

Perioada de incubație nu poate fi determinată în peste 80% din cazuri ; atunci cînd aceasta este posibilă, se situează între 3 și 30 de zile.

A fost făcută de diferiți autori o asociere între micoplasme și anumite forme de vaginite, dar rolul lor în infecția vaginală încă nu este bine definit (Charles, 1980).

Spitzbart (1967) raportează o asociere între micoplasma genitală și vaginita cu Corynebacterium vaginalis. El sugerează că prezența concomitentă a acestor două varietăți de organisme, poate produce boala clinic. Gordon și colab. (1977) analizînd biocenoza la femei fără leucoree, găsește micoplasme la 15,3%. Ei constată, de asemenea, micoplasme la 32,6% din femeile cu vaginită trichomonazică.

Mardh și Westrom (1972) izolînd Ureaplasma de la femei sănătoase și de la cele cu infecții ale tractului genital inferior, nu au găsit diferențe semnificative. Ei nu constată, de asemenea, diferențe între femeile în vaginul cărora predomină bacilul Döderlein și cele cu floră microbiană mixtă. Concluzionează că Ureaplasma urealyticum este comensal în tractul genital feminin. McCormack și colab. (1977) constată U. urealyticum la fel de frecvent la femei cu infecții vaginale ca și în grupul martor. Majoritatea medicilor însă consideră că micoplasmele sînt izolate mai frecvent de la paciente cu vaginite și cervicite, ele putînd fi agentul responsabil în unele cazuri de vaginită și cervicită nespecifică. Tabloul clinic este acel al unei vaginite subacute, frecvent asociată cu o endo- și exocervicită.

9.4. Imunitatea

Mulți autori au pus în evidență o creștere sensibilă a titrului de anticorpi în cursul infecțiilor cu M. hominis. Studiind o infecție genitală experimentală pe maimuță, Moller (1978) constată că anticorpii IgM apar în a treia zi, ajung la nivelul maxim a 14-a zi, putînd fi determinați pînă în jur de 30 de zile, după infectare. Într-un experiment (Taylor-Robinson, 1979) în care doi voluntari au făcut o uretrită negonococică, prin autoinoculare de U. urealyticum, aparținînd serotipului V, s-a constatat un răspuns humoral evident pe o durată de 4 săptămini. Este puțin probabil ca anticorpii să joace un rol important în protecția împotriva infecțiilor genitale cu micoplasme.

Scanned with OKEN Scanner

9.5. Diagnostic

După prelevare, exsudatul vaginal trebuie repede însămînțat (dacă nu se conservă la cel puțin −70°C), deoarece micoplasmele neavînd perete sînt sensibile la variațiile presiunii osmotice. Este mai bine ca exsudatul vaginal să fie însămînțat imediat în mediul A_3 sau U_9 sau trecut într-un mediu de transport de tip Young Stuart modificat.

Examenul direct pe preparat proaspăt sau colorat nu permite punerea diagnosticului. Diagnosticul serologic în infecțiile cu micoplasma este relativ, cu excepția celui pentru M. Pneumoniae.

Identificarea se face prin punerea în evidență a germenului în cultură, pe mediu solid (care conține ser de om, extract de levură și penicilină), coloniile fiind caracteristice și prin reacții chimice bazate pe metabolismul a 3 substanțe (glucoză, arginină, uree), care sînt adăugate în mediu de cultură lichid, în prezența roșului de fenol. Testarea sensibilității la antibiotice a sușelor izolate este utilă.

Aspectul micoplasmelor este identic cu formele L ale bacteriilor, dar mediile de cultură au alt substrat și coloniile nu se colorează în albastru cu colorantul Dienes. Diferența esențială rezidă în faptul că micoplasmele nu pot reproduce alte bacterii, în timp ce formele L pot lua forma obișnuită a bacteriei de origine. Aceste deosebiri fac din micoplasme o entitate reală, diferențiată de formele L.

9.6. Complicații

Bartholinitele și skenitele cu micoplasmă sînt frecvent întîlnite.

Micoplasma este unul din microorganismele implicate în *inflamațiile anexiale*. Dienes și Smith (1942) raportează izolarea pleuropneumoniei-like organism, din trompa unei paciente cu boală inflamatoare pelviană. Melén și Gotthardson (1953) găsesc un titru ridicat de anticorpi antipleuropneumoniei-like organism la două paciente cu salpingite. Csonko (1962) demonstrează prezența anticorpilor anti Mycoplasma hominis la 59% din femeile cu salpingită și o incidență numai la 4% la donatoarele de sînge. Mardh și Westrom (1970) fac culturi din trompe, col și uretră la 50 de paciente cu salpingită acută, M. hominis a fost izolată din col la 31 (62%) și la 4 (8%) din trompe. La 2 paciente M. hominis a fost izolată din exsudatul provenit din puncția Douglasului. U. urealyticum a fost izolată din tractul genital inferior la 28 (56%) și din trompe la 2 (4%) din paciente. La 12 paciente s-a făcut laparoscopie pentru dureri abdominale ; la nici una nu s-au constatat salpingite, de la nici una nu s-au izolat micoplasme din salpingă sau din Douglas. *Aceste date indică faptul că micoplasma genitală poate fi responsabilă de inflamații pelviene.*

Solomon și colab. (1974) raportează 3 cazuri de *boală inflamatoare pelviană acută*, de la care s-a izolat M. hominis din materialul obținut prin puncția Douglasului, prin culdocenteză. Autorii admit că nu poate exclude

Scanned with OKEN Scanner

posibilitatea ca produsul obținut prin culdocenteză să fie datorat contaminării acului din vagin. Taylor-Robinson și Corney (1976) au demonstrat că micoplasma genitală este capabilă de replicare în salpinga umană, fără a cauza modificări tisulare. Această observație sugerează că alți factori trebuie implicați în patogeneza inflamațiilor pelviene atribuite micoplasmei genitale. Acest punct de vedere este susținut și de faptul că aceste inflamații răspund la tratamentul cu penicilină, antibiotic fără acțiune asupra micoplasmelor. Cu toate că organismul este frecvent constatat în vagin la femei normale, asocierea lui cu inflamația pelviană este limitată.

Rolul infecțiilor cu micoplasme în *sterilitate*, în afară de cea produsă de salpingita cu M. hominis, a fost un subiect controversat (Raport O.M.S., 1981).

Horne și colab. (1974) implică aceste microorganisme ca determinînd sterilitate. Acești autori urmăresc 69 de femei sterile care aveau ureaplasme în vagin, pe o durată de 1 și 2 ani. 36 (47,8%) din paciente nu au avut determinată nici o cauză de sterilitate, cu excepția colonizării vaginului cu U. urealyticum ; ele au fost tratate, împreună cu soții, cu tetraciclină ; 15 (41,7%) au devenit gravide în 3 luni, iar 29 (80,5%) în primele 12 luni. Gnarpe și Friberg (1974) au căutat U. urealyticum de la femei și bărbați în 28 (77,7%) din 36 de cupluri, la care nu s-a constatat nici o cauză de sterilitate ; s-a izolat organismul de la ambii parteneri numai în 3 cupluri ; M. hominis nu a fost izolată în nici un caz. Autorii concluzionează că M. hominis nu are rol în sterilitate, iar U. urealyticum poate avea un rol. Crăcea, Sîrbu și colab. (1981) constată Ureaplasma în endometru mai frecvent la femeile sterile decît la cele fertile ; după tratament, la jumătate micoplasma dispare și 18% rămîn gravide. Determinarea tipului serologic (serotipurile 1–8) a tulpinilor de Ureaplasma, izolate prin testul de inhibiție a creșterii pe mediu solid, a arătat predominanța serotipului 3 la femeile cu sterilitate și a serotipului 6 la cele fertile (Crăcea, 1985). Într-un studiu efectuat pe 109 cupluri sterile și 38 fertile (De Louvois, 1974) s-a izolat U. urealyticum la unul din parteneri în 53% din cuplurile fecunde și 57% în cazurile de sterilitate și M. hominis la 13% și 15% din cupluri, respectiv fecunde și sterile. În cursul următoarelor 12 luni, 23 dintre femei au rămas gravide. U. urealyticum a fost izolată la 63% și M. hominis la 68% dintre gravide și, respectiv, 56 și 13% dintre femeile care nu au rămas însărcinate. Într-un alt studiu (Denya, 1979) se face tratament cu doxiciliină la 88 de cupluri sterile. Cu toate că prin acest tratament micoplasmele genitale au fost eradicate, numai 16% din femei au rămas gravide, proporție aproximativ egală cu a pacientelor care au primit placebo. În prezent nu există un argument solid care să susțină că micoplasmele aparatului genital pot juca un rol cauzal în sterilitatea umană. Nu este, deci, justificată utilizarea antibioterapiei la cuplurile sterile purtătoare a unei infecții cu M. hominis și/sau U. urealyticum.

Micoplasma genitală joacă un rol important în etiologia bolilor fătului, prin infectarea lui și un rol semnificativ în morbiditatea și mortalitatea neonatală. M. hominis a fost izolată din vaginul bolnavelor cu *avorturi septice*. Răspunsul imunitar umoral la acest microorganism, a fost pus în evidență la 50% dintre femeile cu avorturi febrile și numai la 14% din cele cu avorturi fără stare febrilă (Raport O.M.S., 1981). Cu toate că nu

Scanned with OKEN Scanner

există probe care să arate cu certitudine asocierea între micoplasme și *avortul spontan* sau *mortinatalitate*, multe lucruri sugerează aceste relații. Nu se cunoaște dacă micoplasma vaginală invadează organismul fătului producîndu-i moartea sau dacă invadarea țesuturilor acestuia este un fenomen secundar morții. La femeile gravide micoplasmele din vagin pot traversa membrele intacte și, pătrunzînd în lichidul amniotic, determină apariția infecției amniotice și nașterea prematură (Ciortoloman și colab., 1984). Riscul de a avea ruptură prematură a membranelor este de 1,3 ori mai mare la femeile cu U. urealyticum în vagin (Minkoff și colab., 1984). Steyther (1970), într-un spital din Republica Sud Africană, efectuînd culturi de micoplasme din sîngele cordonului ombilical, constată o incidență de 2% la copii născuți vii, care, foarte probabil, s-au infectat din vaginul mamei. Din 256 de nou-născuți la care ea a fost izolată, mai mult de 45% au prezentat diferite afecțiuni ; dintre aceștia 13 (5,1%), dintre care 7 au murit, au prezentat membrană hiliană, 28 (10,9%) au făcut hiperbilirubinemie idiopatică, 16% au suferit în primul an de viață de o infecție a tractului respirator, iar 5,7% au făcut conjunctivite purulente. Lamey și colab. (1982), determinînd micoplasma în sînge, prin culturi, la 125 de femei febrile în postpartum, o constată la 16 (12,8%) ; din 60 de lăuze cu o evoluție normală nu constată micoplasma în nici un caz. Moiseenko (1985) urmărind 299 paciente cu infecții genitale cu micoplasme, raportează o reducere considerabilă a complicațiilor materne și fetale, pulverizînd colul gravidelor cu tetraciclină.

9.7. Tratament

Agenții antimicrobieni se împart în trei grupe diferite prin activitatea lor in vitro : prima (doxicilina, tetraciclina, streptomicina, gentamicina, spectinomicina și cloramfenicolul), cu o activitate relativ forte pentru ambele specii, a doua grupă (eritromicina și lincomicina), cu efecte diferite asupra celor două specii și a treia (penicilina, ampicilina, sulfamide) care nu are acțiune asupra nici unei specii. Antibiograma este utilă.

Medicamentul de elecție pentru tratamentul infecțiilor genito-urinare cu U. urealyticum și M. hominis este tetraciclina (sau un derivat), 2 g pe zi timp de 7–10 zile. Dacă s-a izolat numai ureaplasma se poate administra eritromicina 2 g pe zi, 10 zile, ca și în cazurile (în jur de 10%) rezistente la tetraciclină. Se mai poate administra vibramicină 200 mg pe zi, 10 zile sau tiamfenicol 750 mg pe zi, 8–10 zile. În cazul izolării numai a M. homonis se poate indica lincomicina.

În toate cazurile este indispensabil de a efectua teste de control la 2 și 15 zile după terminarea tratamentului, de preferință înainte și după menstră.

Femeile cu micoplasmă saprofită trebuie tratate.

Partenerul va fi tratat chiar dacă nu prezintă nici o manifestare clinică.

In caz de eșec ne gîndim la posibilitatea existenței unui focar local (skenită, bartholinită) sau că micoplasma este asociată cu alți germeni.

Scanned with OKEN Scanner

10.

INFECȚII VAGINALE VIRALE

Infecțiile virale ale tractului genital reprezintă un element notabil, în contextul patologiei sferei genitale, cu implicații atît asupra femeii cît și asupra fătului, expus contaminării în cursul sarcinii și al expulziei. Malner, Kolomeț și colab. (1984) consideră că din afecțiunile inflamatoare ale organelor genitale 70% sînt de etiologie virotică ; dintre vaginite, 12,2–17,5% sînt de etiologie virotică (Letucih, 1985).

Prezența, persistența și potențialul patogen al florei virale vaginale, sînt influențate de condiții locale și generale.

Condiții locale mai importante sînt pH-ul vaginal și biocenoza. *Valorile mici ale pH-ului* nu sînt convenabile majorității agenților virali din vagin. *Colpobiocenoza*, inclusiv lactobacilul, prin relații de antagonism, exercită o acțiune inhibitoare moderată asupra agenților virali coabitanți. Prezența unor microorganisme patogene în vagin ca gonococi, trichomonași, ciuperci, determină, în general, excluderea florei virale, cu excepția agenților virali latenți, preexistenți în interiorul celulelor epiteliale, încă neafectate de infecția neviralâ concurentă ; într-un studiu efectuat de Voiculescu, Cernea și colab. (1984) se constată pe 68 de probe de exsudat vaginal, că în grupul femeilor cu trichomonază (32 de cazuri) nu a fost posibilă izolarea nici unei tulpini de virus patogen, iar la femeile fără paraziți (36) s-au izolat 10 tulpini virale (6 de virus herpetic simplex tip. 2, 3 tulpini de virus Coxsockie B_4 și o tulpină de virus ECHO tip. 5).

În mod cert, pentru forma recurentă a herpesului genital și probabil pentru infecțiile vaginale cu virus citomegalic și Epstein-Barr, unii *factori generali* (subnutriția, stresul psihic, stările febrile, menstruația, tulburări gastrointestinale etc.), favorizează manifestarea clinică a bolii.

10.1. Vulvo-vaginita herpetică

Infecția cu herpesvirus uman este una din cele mai frecvente boli ale aparatului genital, în ultimul deceniu semnalîndu-se o creștere a ei.

Importanța socială actuală a acestei maladii se caracterizează prin frecvența mare, prin diversitatea manifestărilor clinice observate, prin difi-

Scanned with OKEN Scanner

cultăţile terapeutice şi prin gravitatea extremă la femeia însărcinată, care contaminează nou-născutul la naştere. Se discută, de asemenea, relaţiile posibile între herpesul genital şi cancerul de col, vulvar şi faringian.

10.1.1. Etiologie

Virusul herpetic uman simplex (HVS sau VH) aparţine familiei herpesvirusurilor, care sînt de talie relativ mare (120–150 nm în diametru) compuşi dintr-un nucleu, format dintr-o catenă de ADN dublu spiralată, înconjurat de straturi proteice al căror ansamblu este cunoscut sub numele de capsidă. Învelişul periferic ar fi format din materialul celulei gazdă, dispus în jurul virusului. Virusul prezintă în jur de 80 000–120 000 de reproduceri de ADN viral într-o celulă.

Este clasic de a considera că virusul de tip 1 este responsabil de manifestările cutaneomucoase situate „deasupra centurii", o autoinoculare putînd disemina infecţia în regiunea genitală. Virusul de tip 2, determină leziuni „sub centură". Astăzi este, în general, acceptat că infecţia de tip 1 se constată la 15% dintre infecţiile genitale herpetice (Kaufman şi colab., 1973), iar cea de tip 2 în rest. 63 din 64 de virusuri herpetice izolate de la nivelul organelor genitale ale bărbaţilor şi 155 din 163 din tractul genital feminin au fost HVS-2 (Reeves, 1981).

Cinci aspecte fundamentale din care decurge o serie de *măsuri practice* merită atenţia clinicienilor : etimologia cuvîntului herpes, răspunsul imunitar, peplosul, natura chimică a genomului, informaţia cancerigenă conţinută în ADN-ul viral.

Etimologia cuvîntului herpes. Herpes vine de la grecescul herpein, care înseamnă a se tîrî ca un şarpe. Din grupa virusurilor herpetice, în afară de cele două virusuri de herpes simplex de tip 1 şi 2 (HVS1 şi HVS2) mai fac parte virusul zonei şi al varicelei, citomegalovirusul şi virusul Epstein-Barr. Infecţia cu aceste virusuri este, în general, uşoară, trenantă (tîrîtoare) şi ascunsă. Primoinfecţia cu HVS1 este, în general, orală şi primoinfecţia cu HVS2, în general, genitală, iar ele pot fi aparente sau inaparente. Dacă maladia se vindecă, virusul rămîne ascuns în organism, mai precis în ganglionul senzitiv al teritoriului primoinfecţiei : la primoinfecţia herpetică, aparentă sau inaparentă se produce o infecţie latentă a ganglionului Gasser prin HVS1 şi a ganglionilor dorsali, lombari şi sacraţi prin HVS2.

Ulterior, la unele femei, această infecţie latentă se reactivează, iese din locaşul său ganglionar şi se caţără (se tîrăşte) către suprafaţa mucoasei vaginale sau a tegumentelor vulvei, fapt ce antrenează o recidivă. În aceste cazuri se produce o reinfecţie endogenă, declanşată de stimuli diverşi bine cunoscuţi ; unul dintre aceştia este soarele de primăvară, care face să iasă din ascunzişuri şi şerpii care au hibernat.

Răspunsul imunitar. Cele două virusuri herpetice ca alte herpesvirusuri, dejoacă sistemul nostru de apărare imunitară, infecţia latentă care urmează primoinfecţiei şi eventualele recidive producîndu-se în prezenţa anticorpilor circulanţi, în titru normal sau chiar ridicat. Se admite, în acest caz, preponderenţa imunităţii celulare asupra celei umorale, aspect susţinut şi de faptul

Scanned with OKEN Scanner

că imunodepresia celulară, de origine terapeutică sau neoplazică, favorizează infecția herpetică, cu eventuală evoluție mortală. Producerea recidivelor sub anticorpi poate explica eșecul vaccinului. Aceasta nu înseamnă că anticorpii nu joacă nici un rol în apărarea contra infecției herpetice ; nou-născutul infectat la naștere, ca urmare a prezenței unui herpes genital la mamă, face o maladie cu atît mai gravă, cu cît este mai mic și cu cît este lipsit de anticorpi.

Peplosul. Cele două virusuri herpetice, ca și alte virusuri ale familiei herpesviridae, părăsesc nucleul celulelor infectate învelindu-se într-o manta numită peplos. Existența unui peplos, indispensabil infectivității, explică fragilitatea extremă a acestui virus. Îndată ce virusul herpetic se îndepărtează de celulele care l-au produs, se inactivează. Din acest motiv pentru transmiterea lui este necesar un contact interuman cutaneo-mucos sau muco-mucos, așa cum se realizează în timpul nașterii sau a raporturilor sexuale. Foarte adesea virusul herpetic se inactivează în prelevate, în timpul transportului spre laborator, fapt pentru care este indicată efectuarea recoltării în laborator. Ca toate virusurile cu peplos, virusurile herpesului sînt distruse ușor prin dezinfectante uzuale.

Din punct de vedere finalist, se poate spune că infecția ganglionară latentă și recidivele, reperzintă soluțiile care permit acestor virusuri de a exista, de a supraviețui, cu toată fragilitatea lor în mediul extern.

Natura chimică a genomului. Genomul viral este reprezentat de ADN. Dacă vom dispune pentru virusul herpetic de un chimioterapic care să acționeze asupra ADN-ului viral, se pune problema reducerii toxicității lui pentru ADN-ul celular. Medicamentele antivirale active asupra ADN-ului viral sînt nucleoside artificiale, primul recomandat fiind 5 iodo-2′ desoxiuridina sau iduvironul. În ADN-ul în formare, acesta ia locul 5 metil-2′ desoxiuridinei, care este timidina, nucleosid caracteristic ADN-ului. Prin analogie structurală induvironul se încorporează și falsifică ADN-ul viral, dar și pe cel celular, de unde citotoxicitatea remarcabilă, pe cale generală fiind aplaziant, teratogen, carcinogen, hepatotoxic, alopeciant.

Au fost propuse multe nucleotide artificiale pentru tratamentul infecțiilor herpetice. Unul dintre ultimele preparate aciclоguanosina (Aciclovir) ne dă speranțe, el acționînd în special asupra ADN-ului viral. In vitro, acesta inhibă sinteza ADN-ului virusului herpetic în doză de 3 000 de ori mai mică decît cea care inhibă sinteza ADN-ului celular (Elcon, 1977). Pentru un antiviral o asemenea proprietate este remarcabilă, însă acțiunea are loc in vitro. Încercările clinice sînt la început (Selly, 1979). Lefèvre (1984) consideră că aciclovirusul oral este primul agent terapeutic cu efect superior clar asupra recidivelor herpesvirusului genital ; el determină rărirea recidivelor, dar nu este util în tratamentul curativ al leziunilor herpetice.

Puterea cancerigenă : cele două virusuri herpetice sînt cancerigene. După vaccinare antiherpetică, efectuată mult timp în Franța cu rezultate modeste, cu virus expus la raze ultraviolete, nu s-a constatat nici un cancer la pacienții tratați.

Herpesul genital este considerat ca un factor de risc pentru cancerul colului. *Acest fapt atrage atenția de a controla mai frecvent colul femeilor cu herpes.*

Scanned with OKEN Scanner

10.1.2. Epidemiologie

Grupele de vîrstă mai frecvent atinse de primoinfecţia herpetică genitală se situează între 18 şi 20 de ani, iar herpesul recidivant între 24 şi 28 de ani.

Exceptînd herpesul genital al nou-născutelor (cu herpesvirus tip I), care nu survine în urma unui contact sexual, numeroase argumente pledează în favoarea transmiterii sexuale a herpesului genital. Cazurile raportate ca avînd altă patogenie decît transmiterea sexuală sînt rare (Lerner, 1983).

Se ştie că un un simplu sărut poate transmite herpesul. Se ştie de asemenea că printr-un coit bucal, herpesul se poate, de asemenea, transmite pe cale genitală.

Femeile care au raporturi sexuale cu mai mulţi parteneri au mai frecvent herpes. Diverse lucrări au arătat o asociere între infecţia genitală cu HVS şi alte maladii transmisibile sexual (Jeansson, 1974 ; Chapel, 1978).

Anticorpii anti VH-2 nu sînt prezenţi, în general, înainte de debutul activităţii sexuale, ei crescînd cu vîrsta ; de exemplu, într-un studiu, anticorpii au fost prezenţi la 30% din adolescente, proporţia ridicîndu-se la peste 60% la femeile în jur de 50 de ani (Bolognese, 1976).

Este o maladie esenţial transmisibilă, care este determinată de o leziune genitală sau de la exsudatul vaginal al femeilor purtătoare sănătoase. Acest mod de răspîndire nu poate fi probat în multe cazuri de herpes recidivant. Centifanto şi colab. (1972) au izolat HVS-2 din uretră, prostată şi testicul de la bărbaţi care nu au prezentat niciodată clinic herpes.

Pentru explicarea recrudescenţei actuale se incriminează : libertatea sexuală, schimbarea frecventă a partenerilor ; extraordinara mişcare a maselor care traversează lumea pentru turism sau pentru a lucra ; vulgarizarea pilulelor care favorizează raporturile sexuale ; nefolosirea prezervativelor.

Frecvenţa. Numărul cazurilor creşte an de an ; în clinicile de specialitate, în timp ce în 1970 s-a estimat că proporţia numărului de cazuri de herpes genital în raport cu gonoreea a fost de 1/10, în prezent ea este de cel puţin 1/4 ; în universităţi, numărul cazurilor de herpes este mai ridicat decît cel al gonocociilor. În Japonia numărul cazurilor depăşeşte numărul celor de gonoree. În S.U.A. se evaluează la 20 de milioane numărul cazurilor de herpes genital pe an, care reprezintă peste 13% din numărul maladiilor transmisibile sexual ; numărul cazurilor noi este de un milion pe an. În Anglia, unde cazurile de herpes genital sînt declarate, 16% din bolnavele care se consultă în clinicile de ginecologie au herpes. În Suedia herpesul genital este etiologia care neliniştește cel mai mult specialiştii, după infecţia cu chlamidii. Pentru o populaţie de 8 milioane de locuitori se consideră că există în prezent 400 000 de cazuri de herpes labial şi genital pe an. Cercetarea anticorpilor sugerează că 30% dintre adulţi au fost infectaţi cu unul din cele două virusuri herpes simplex, cea mai mare incidenţă fiind constatată în grupurile socio-economice de jos (Elion, 1981). Prostituatele au cea mai mare frecvenţă, cînd se consideră prezenţa de anticorpi anti HVS pe diferite grupe (Lerner, 1983). La Institutul Alfred Fournier, Centru O.M.S. pentru maladii transmisibile pe cale sexuală, s-a constatat în 1980, 77 de cazuri de herpes, din 761 bărbaţi şi femei prezentaţi la consultaţii

Scanned with OKEN Scanner

(10,11%) ; la femei proporția a fost mai mică decît la bărbați, 7,07% sau 21 de cazuri pozitive din 297 consultate.

O statistică efectuată de Centrul O.M.S. din Paris (1981), pe 10 058 cazuri de maladii transmisibile sexual, constată 7% procentajul herpesului genital la femei și 10,1% la bărbați.

Herpesul genital este frecvent însoțit de alte maladii cu transmitere sexuală (Murray, 1980). Din 100 de femei cu herpes la 90% Beilby (1968) constată și o altă maladie transmisibilă sexual : într-un caz gonoree, 25% din cazuri trichomonază, 40% candidoză, 12% ftiriază și 12% condiloame.

Frecvența la gravide. O femeie însărcinată din 100 va prezenta o infecție herpetică în cursul sarcinii și o gravidă din 1 000 în apropierea termenului (Siboulet, 1981). Desmond și Simons (1982) din 488 gravide clinic normale, fără nici un simptom, la 28 (4%) au constatat culturi pozitive pentru herpes simplex. La femeile fără simptome, antepartum, Bolognese (1976) raportează o incidență a infecției herpetice de tip II de 0,65%, iar Nahmias (1977) de 1,02%. Incidența variată depinde de populația studiată.

Examinîndu-se sperma a 210 pacienți sănătoși, Gowan și colab. (1984), nu a constatat virusul herpetic în nici un caz.

10.1.3. Patogenie

În timpul primei infecții prin VH, acesta pătrunde printr-o suprafață a mucoasei sau a pielii.

Sursa de virus responsabilă de episoade recurente ale infecției cu VH este puțin discutată în literatură. Localizarea infecției latente în ganglioni a fost presupusă de Goodpasture (1929) și confirmată experimental pe șoareci în 1942 de Stevens și Cook. În modelele animale, după infecția inițială, HVS-2 urcă de-a lungul nervilor periferici, către ganglionii rădăcinii dorsale și sacrate (Beringer, 1974) ; ulterior a fost demonstrată și infecția cu VH a ganglionilor autonomi (Warren, 1978). Se presupune că recidivele se produc cînd virusul latent este activat în ganglioni. La om, după infecția primară cu HVS-2, acesta urmează o cale retrogradă, de-a lungul nervilor senzitivi, ajungînd la ganglionii dorsali, lombari și sacrați. Aici virusul rămîne în stare latentă pînă cînd, datorită unor factori în mare parte neelucidați, el este eliberat din celule și se propagă de-a lungul nervilor, către locul implicat anterior.

Rolul infecției exogene nu a fost elucidat. Cu toate că aceasta se poate produce, este puțin probabil ca o asemenea reinfecție să explice majoritatea recidivelor virusului herpetic genital.

Mecanisme imune umorale și celulare influențează patogenia și evoluția infecției genitale cu virus herpetic.

10.1.4. Manifestări clinice

Infecția herpetică este cea mai obișnuită cauză a veziculelor și/sau a ulcerelor constatate la femeie, iar la bărbat ea se situează pe locul secund, după leziunile sifilisului primar (Stamm, 1983). Din punct de vedere clinic, boala poate evolua în 2 forme : primară și recurentă.

Scanned with OKEN Scanner

Forma primară, manifestă clinic, se caracterizează prin apariția la nivelul labiilor sau a mucoasei vaginale a leziunii caracteristice, „coroană" de vezicule cu lichid clar, cu baza eritomatoasă și indurată. Herpesul genital primar la femeie este însoțit de manifestări clinice numai în 15% din cazuri (Kolomieț și colab., 1985). *Forma recidivantă*, de obicei este asimptomatică, cu sau fără apariția periodică a manifestărilor clinice, în funcție de intervenția unor factori generali sau locali favorizanți.

Prima leziune determinată de virusul herpetic, o dermatoză veziculară acută, a fost descrisă în secolul al VIII-lea.

Leziunea primară poate interesa vulva, regiunea genito-crurală, pielea perianală și tractul genital inferior. La 90% dintre femei ea trece neobservată. Cauza variabilității semnelor clinice este necunoscută (Lerner, 1983).

La femeie, la mai multe zile după un contact cu un partener infectat, apare o parestezie și o senzație de usturime la nivelul viitoarei leziuni, apoi apar semnele cunoscute ale bolii. Cînd leziunea se produce la nivelul vaginului, la 3% din femeile cu primoinfecție herpetică, se constată o *vulvo-vaginită clasică*, severă, o vulvo-vaginită acută, adesea foarte dureroasă, cu senzație de arsură, prurit, leucoree (care provine din peretele vaginal hiperemiat și din col, la nivelul căreia poate fi constatată o cervicită severă, necrotică, eritematoasă, cu mici ulcerații uneori), cu disurie (aceasta manifestîndu-se cînd urina vine în contact cu leziunile din apropierea meatului uretral), cu semne generale ca : oboseală, cefalee, mialgii și febră ; durata medie a acestor simptome este de 12 zile.

Mucoasa vulvo-vaginală în primele zile este roșie, edematiată, presărată cu buchete de vezicule (uneori 20–30), mai mult sau mai puțin confluente, care se întind uneori și în regiunea perineală și perianală. Ele lasă repede locul unor ulcerații sau fisuri. Progresiv, aceste ulcerații se acoperă de țesut de granulație și se vindecă fără cicatrice. Durata medie între apariția leziunilor și reepitelizarea completă este de 4–45 zile, cel mai adesea în jur de 18 zile. Suprainfecția cu germeni potențial patogeni, în special cu Candida albicans, este frecventă. Aceste leziuni se întovărășesc în 50% din cazuri de adenopatie inghinală bilaterală, de tip inflamator ; ganglionii inghinali, măriți de volum, dureroși, se pot palpa, la majoritatea bolnavelor, timp de 40 de zile. După epidermizare, ulcerațiile pot lua un aspect papulos, care simulează plăcile mucoase ale sifilisului (herpesul vegetant al lui Fournier). Toate aceste semne persistă cel mai frecvent 2–3 săptămîni.

În cazurile în care în serul sanguin sînt prezenți anticorpi anti HVS-1, manifestările clinice produse de HVS-2 sînt de intensitate mai mică (Germer, 1984).

Deosebit de grav evoluează proctita herpetică, în care se constată ulcerații ale mucoasei intestinale, dureri intense abdominale, scaune cu sînge, parestezii sacrate (Germer, 1984).

Rar, primoinfecția herpetică genitală evoluează către forma meningo-encefalică (encefalita este mai frecventă în infecția cu VH-1, iar meningita în cazul VH-2). În jur de 2–3% dintre bolnavele cu herpes, prezintă cefalee severă, fotofobie, rigiditatea cefei și monocitoza lichidului cefalo-rahidian, care relevă o meningită cu lichid clar, cu evoluție rareori mortală. Uneori primoinfecția herpetică genitală se complică cu mielită sau cu o

Scanned with OKEN Scanner

radiculopatie sacrată. Inocularea extragenitală a virusului, la degete, pe fese, brațe, la ochi etc. se observă la 15–20% din femeile cu primoinfecție.

Herpesul recidivant. Se estimează că două treimi din subiecții care fac o primoinfecție genitală se vindecă, iar o treime continuă să găzduiască virusul și să prezinte pusee recidivante.

Factorii care determină recidivele herpesului genital sînt, în mare parte, necunoscuți. Rolul unor factori în declanșarea acestor pusee este indiscutabil. Se citează traumatisme diverse (mai ales coit repetat), o maladie infecțioasă, după vaccinări diverse, în timpul unor stresuri : se cunosc pusee care apar la stări emotive, înainte de examen, în momentul deflorării (herpesul din noaptea nunții), herpesul extraconjugal („cînd nesiguranța se instalează, reapare herpesul"). Efectul activizant al factorilor descriși este explicat (Kolomiet și colab., 1985) prin modificarea conținutului de adenozinmonofosfat ciclic din celule. În celula infectată cu VHS scade mult cantitatea acestei substanțe, fapt ce determină amplificarea replicării virusului.

Intervalul mediu dintre atingerea inițială și prima recidivă este de 120 de zile (cu variații între 25 și 360 de zile). *Ritmul recidivelor* variază de la un individ la altul ; recidivele clinice descrise la femeie au o frecvență mai mică decît la bărbat, deoarece leziunile localizate pe vagin sau col scapă observației.

Infecția genitală recidivantă este mai benignă și mult mai scurtă decît cea inițială. La 60% dintre bolnave se constată un prodrom, constituit dintr-o senzație de pișcătură sau de iritație, la nivelul viitoarelor leziuni sau dintr-o durere radiculară, care iradiază în fesă sau spre genunchi ; acestea precedă cu cîteva ore sau zile apariția veziculelor. Excepțional s-au descris forme foarte dureroase de herpes genital, care sugerează Zona Zoster, cu dureri de-a lungul sciaticului sau către regiunea lombară, precedînd cu cîteva ore erupția, și se atenuează o dată cu apariția ei. Recidivele sînt constituite dintr-un număr mai mic de leziuni (între 1 și 30, în medie 6,5%), cu o durată mai scurtă a simptomelor (în medie 4,5 zile) și cu o perioadă de eliminare a virusului mult mai scurtă (4,5 zile în medie, cu variații între 1 și 15 zile). Simptomele generale se observă rar iar adenopatia inghinală dureroasă se constată numai la 10% dintre femeile cu recidive. Sediul leziunii este în general la locul primoinfecției – vulvă, vagin, mai rar la nivelul colului. Localizarea la col este cel mai frecvent inaparentă ; cînd leziunea este vizibilă, aspectele clinice sînt diverse (cervicite difuze, hemoragice, ulcerative, sugerînd uneori un cancer de col). Leziunea herpetică este adesea suprainfectată, în aceste cazuri diagnosticul fiind dificil.

Se descrie încetarea recidivelor după medicația simptomatică recomandată pentru cefalee sau după ingerarea de băuturi alcoolice.

Recrudescența actuală poate fi explicată prin faptul că herpesul este favorizat de administrarea unor medicamente : imunosupresoare, corticoizi, antibiotice ; sînt bolnave care fac puseu de herpes după fiecare priză de marijuana.

Infecțiile asimptomatice. Unele fapte arată că infecțiile cu HVS-2, fie primare, fie recidivate, pot fi asimptomatice, numeroase bolnave purtătoare de anticorpi HVS-2 neprezentînd în antecedente nici o afecțiune genitală ;

Scanned with OKEN Scanner

din totalul îmbolnăvirilor 66% (Tejani, 1979); 43% (Nahmias, 1977); 20–30% Soldatova (1984) sînt asimptomatice. Există și episoade de eliminări asimptomatice de virus provenind din col, vagin sau vulvă; la 5% dintre femeile cu recidive, acestea se manifestă printr-o eliminare asimptomatică de viruși. Uneori o boală latentă, inaparentă, se manifestă cu ocazia unei stări febrile, unei expuneri la soare, a unor modificări hormonale, a unui stres oarecare, prin leziuni buloase care pun, adesea, probleme de diagnostic diferențial.

10.1.4.1. *Herpesul în cursul sarcinii*

Prezența HVS în tractul genital inferior este de importanță majoră în timpul sarcinii, datorită riscului transmiterii infecției la nou-născut.

Nahmias și colab. (1971) cred că infecția cu virus herpetic este aproximativ de 3 ori mai frecventă la gravide, decît la negravide. După studii in vitro, Vermon-Roberts (1972) consideră că mecanismul de apărare al gazdei poate fi modificat, datorită acțiunii progesteronului în timpul sarcinii. S-a demonstrat experimental creșterea virulenței și agravarea infecției herpetice, după administrarea de progesteron la șoareci albi, constatîndu-se chiar o corelație între doza administrată și gravitatea infecției (Baker, 1982); progesteronul inhibă acțiunea nespecifică a celulelor T (Kolomieț și colab., 1985). Garruthers (1978) remarcă, la 8 femei, acutizări sistematice ale infecției herpetice, după administrarea estrogenilor. Incidența infecției herpetice vulvo-vaginale, însă, la femeile care iau estroprogestative nu este mai mare decît la cele care folosesc alte forme de contraceptive (Wolinska și Melomed, 1974).

Moartea datorită infecției diseminate cu HVS este rară la adult; se constată de obicei la gravide, mai frecvent în ultimul trimestru al sarcinii (Kolomieț, 1985). Goyette și colab. (1974) raportează o moarte maternă la o femeie gravidă în 28 de săptămîni, cu o necroză hepatocelulară. Pacienta a făcut primoinfecție la prima naștere cînd a avut o gingivo-stomatită. Diagnosticul nu a fost suspectat pînă la autopsie care a arătat hemoragii hepatice și o tentă galbenă a ficatului. La examenul microscopic se constată incluzii tipice; HVS a fost cultivat din ficat și alte organe.

Amstey (1975) crede că în timpul sarcinii simptomele infecției herpetice sînt mai severe datorită infecției secundare cu Candida albicans.

Nahmias și colab. (1971) concluzionează, după datele personale, că 60% din femeile cu leziuni herpetice active, la termen, nasc copii la care, în prima săptămînă de viață, se dezvoltă infecția herpetică. Kolomieț și Malevici (1985) consideră că prezența infecției herpetice active după 32 de săptămîni determină infectarea a 10% din fețI.

Femeile gravide care prezintă herpes recidivant trebuie examinate periodic (colorația Papanicolaou, test de imunofluorescență și chiar culturi de virus din fluidul vaginal și secreția cervicală).

Prezența veziculelor în timpul travaliului trebuie să determine indicația operației cezariene; de asemenea, în caz de culturi pozitive din prelevatul din col, chiar în absența leziunilor.

Scanned with OKEN Scanner

10.1.4.2. *Infecția congenitală și neonatală*

Cu toate că nu putem extrapola datele de la animale, este bine cunoscut că herpesvirusul canin este cauza morții fetale și a avortului (Poste și King, 1971). Asocierea altor herpesvirusuri cu avorturi și infecții congenitale la animalele domestice sugerează că poate fi un mecanism patogenic comun prin care herpesvirusurile afectează produsul de concepție (Hoover și Griesemer, 1972 ; Bagust, 1974).

Cercetări experimentale pe șoareci și cîini au arătat că lezarea placentei și infectarea transplacentară a produsului de concepție, pot avea loc de la începutul sarcinii (Puhner 1977 ; Hurota, 1981 ; Hashimoto, 1983). La om, de asemenea, infectarea transplacentară poate avea loc în orice perioadă a graviditătii (Koslova, 1977). În infecția herpetică în placentă se constată calcificări, tromboze, microinfiltrate, endoarterită obliterantă (Huber, 1983). Tafdri (1980) și Holtorff (1983) descriu placentita herpetică.

Naib și colab. (1970) sugerează că infecția genitală cu HVS poate fi o cauză a *avortului*. Ei raportează 7 avorturi din 21 de sarcini, la care herpesul genital a fost diagnosticat în cursul primelor 4 luni. Boné și Loffredo (1972) izolează virusul din țesutul fetal după avorturi spontane, dar nu este sigur dacă nu s-a produs contaminarea din vaginul mamei, în timpul avortului. O frecvență mai mare a avorturilor a fost raportată la 39 de paciente cu infecție herpetică în timpul primelor săptămîni de sarcină (Nahmias, 1971).

Este evident că *are loc un transfer transplacentar de viruși la făt*. Această afirmație se bazează pe cazurile de *malformații congenitale* raportate la copii născuți din mame cu infecții herpetice în primul trimestru de sacină (Schaffer, 1965 ; South și colab., 1971 ; Sever, 1973 ; Filorman și colab., 1975 ; Montgomery și colab., 1978 etc.). Ei se nasc cu anomalii ale sistemului nervos central — microcefalie, microoftalmie, displazie retiniană și calcificări cerebrale — aceleași cu cele determinate de infecția cu citomegalovirus și similare cu anomaliile constatate la animalele domestice infectate cu virus herpetic. Ca și în alte infecții virale manifestările clinice ale infecțiilor congenitale cu VSH depind de vîrsta gestației la care a fost infectat fătul. Cînd herpesul genital apare înainte de a 32-a săptămînă a gestației, riscul unei infecții neonatale este de 10%, iar cînd HVS-2 este prezent în timpul nașterii, sînt afectați 40–80% din nou-născuți (Winston, 1982). Cu toate aceste observații infecția intrauterină fetală cu HVS pare să fie un eveniment rar.

Nahmias și colab. (1971) raportează o *creștere a frecvenței prematurității* la copiii a 101 femei cu herpes genital. Ei notează, de asemenea, că incidența infecției cu HVS este mai mare la copiii prematuri în comparație cu cei la termen.

St. Geme și colab. (1976) nu consideră că infecția genitală maternă cu HVS-2 în pretravaliu este periculoasă pentru nou-născut. Ei au urmărit copiii a 5 femei care au prezentat leziuni herpetice genitale în ultima lună de sarcină ; două din aceste femei au prezentat leziuni veziculare, în timpul parturiției. Numai un copil a prezentat o leziune discretă la nivelul scalpului, care a dispărut. Incidența herpesului neonatal pare a fi mai mică decît frecvența culturilor pozitive la mamă (Desmond și colab., 1982) ; 40% din

Scanned with OKEN Scanner

copiii expuși virusului herpetic în timpul nașterii, dezvoltă herpes neonatal (Nahmias, 1973), fapt explicat de același autor în 1977 prin anticorpii protectori primiți transplacentar de la mamă. Alți autori (Nahmias, 1971 ; Altshuler, 1974) consideră infecția neonatală cu herpesvirus ca o infecție serioasă, care lasă sechele neurologice la 70% din copiii care supraviețuiesc. Light și Linnemann (1974) consideră că manipulările mai frecvente asupra fătului în travaliu, cu aplicarea electrozilor pe scalp, contribuie la producerea unei infecții severe la nou-născut. Se prezintă un asemenea caz, cu modificări la nivelul sistemului nervos central, tonus muscular scăzut și reflex Moro ușor schițat imediat după naștere. În a cincea zi de viață, apar leziuni veziculare la mîini și picioare, iar la trei luni prezintă o întîrziere marcată, tulburările sistemului nervos central fiind vizibile.

Cea mai mare parte a infecțiilor intrauterine cu HVS (mult mai frecvent cu tipul 2) determină *moartea fătului* și, mult mai rar, malformații. Mortalitatea în infecția diseminată este de 67% ; 18% dintre copiii care trăiesc rămîn cu afecțiuni grave ; numai 15% supraviețuiesc și se dezvoltă normal (Lerner, 1983). Efectele asupra fătului sînt mai severe cînd infecția este primară (Elion, 1981). Riscul este mai mare cînd primoinfecția survine la sfîrșitul sarcinii sau momentul nașterii.

Pentru o femeie cu infecție genitală cu VH *riscul de transmitere a virusului la copil, în timpul nașterii* pe cale naturală, este de 50% ; procentul poate scădea la mai puțin de 10%, dacă practicăm o cezariană înainte de ruptura membranelor sau în primele 4 ore după ruperea lor.

Infecția cu virus herpetic este o eventualitate tragică care antrenează o mortalitate de 50% ; la prematuri mortalitatea atinge 90–95% (Bloomfield, 1979). Tabloul clinic variază de la o infecție rapidă, generalizată, cu sau fără atingerea sistemului nervos central, la infecție localizată a SNC, a ochiului, a pielii sau a gurii ; rar nou-născutul infectat nu prezintă simptome. Chiar dacă copilul supraviețuiește unei infecții acute prognosticul nu este bun, mai mult de jumătate din sugari rămînînd cu microcefalie, hideocefalie sau întîrziere psihosomatică. Herpesul poate evolua sub o formă latentă cu manifestări clinice în următorii ani (Kolomieț, 1985).

Femeile cu infecție herpetică trebuie să facă culturi repetate în cursul sarcinii, pentru a evalua necesitatea efectuării operației cezariene la termen.

Dacă din anamneză reiese prezența unei infecții herpetice genitale după 36 de săptămîni și se izolează VHS, este indicată operația cezariană, în a 39-a–a 40-a săptămînă de sarcină (Germer, 1984 ; Kolomieț și colab., 1985). Operația cezariană este oportună numai în cazul integrității membranelor fetale sau cînd din momentul ruperii lor pînă la operație, au trecut cel mult 4–6 ore (Baker, 1983 ; Balfour, 1982). Dacă acest interval este mai mare, operația nu este indicată, deoarece riscul infectării transcervicale a fătului va fi la fel de mare ca în nașterea pe cale naturală (Bossi, 1980).

Un comitet de experți O.M.S. a insistat recent asupra oportunității operației cezariene, cînd travaliul durează mai mult de 4 ore.

Dacă VSH-2 este într-adevăr un agent etiologic major în cancer, el determină o mortalitate considerabilă, mai mare decît a sifilisului și a gonoreei la un loc. În S.U.A., în 1970 au fost 6 940 de morți prin cancer cervical, 543 morți prin sifilis și 3 morți prin gonoree ; moartea prin cancer cervical este mai mare de 12,5 ori decît cea prin sifilis și gonoree la un loc.

Scanned with OKEN Scanner

Corelația virusului herpetic cu carcinomul. Multe virusuri sînt cunoscute ca oncogenice pentru unele animale.

Raporturile epidemiologice între infecția cu VH-2 și carcinomul de col sînt complexe. Multe fapte acumulate arată că VSH-2 este implicat în carcinomul colului. Femeile infectate cu VH-2 au o incidență crescută a carcinomului cervical, iar la cele cu carcinom cervical se constată o incidență mai mare a anticorpilor anti-HVS. Cercetîndu-se ligamentele utero-sacrate s-a constatat prezența VHS la 5 din 12 bolnave cu neoplasm de col uterin (HVS tip 1 într-un caz și în 4, tip 2) (Kitchener, 1982).

Determinîndu-se, *in vitro*, potențialul oncogen al herpesurilor, prin inactivare cu ultrasunete sau fotodinamică, s-a demonstrat că atît VH-1 cît și VH-2 sînt capabile de a transforma celulele din culturi de țesuturi (Charles, 1980). Darai și Munk (1973) au observat că VH-2 neiradiat a produs modificări morfologice în culturi de celule pulmonare embrionare ; Duff și Rapp (1974) raportează transformarea malignă a celulelor renale de nou-născut de hamster.

Asocierea dintre leziunile herpetice genitale și cancerul cervical a fost raportată, pentru prima oară, de Naib și colab. în 1966. Rotkin (1973) raportează diferențe imunogenetice privind anticorpii VSH-2, între indivizii cu carcinom al colului și un grup de control.

Se poate aminti că în corelația herpesului genital cu cancerul de col, amîndouă sînt mai frecvente la femeile cu condiții similare : începerea vieții sexuale devreme, igienă deficitară, promiscuitate, stare socio-economică modestă. Este posibil ca promiscuitatea sexuală să joace un rol atît în carcinomul colului cît și în infecția cu VH-2, dar acest fapt nu implică o legătură cauzală între aceste boli (Charles, 1980).

Incidența anticorpilor anti HVS tip 1 și 2 la om, cercetată de Nahmias și colab. (1970), a fost mai mare la femei cu carcinom invaziv, dar ei au constatat, de asemenea, că 56% dintre femeile cu displazie cervicală și 70% dintre cele cu carcinom in situ, au avut anticorpi anti HVS. Reeves și colab. (1981) constată anticorpi anti HVS la 35,7% dintre pacientele cu carcinom de col in situ și numai 7,1% în grupul de control. Dessman și colab. (1981) au demonstrat că un polipeptid nestructural al HVS-2, denumit VP 143, este prezent în celulele cervicale ale unui număr important de femei cu displazie severă, carcinom in situ și invaziv. Carbol și colab. (1982), examinînd biopsii vulvare, recoltate de la femei cu displazii, carcinom in situ și carcinom invaziv, constată la 38%, prin tehnica imunoperoxidazei indirecte, prezența VP 143, VP 157 și VP 119, fapt ce scoate în evidență rolul VSH-2 în bolile vulvare maligne. *Rezultatele sugerează existența unei legături strînse între HVS-2 și carcinoamele genitale.*

Franklin (1972) constată carcinomul vulvar mai frecvent la femei care prezintă și alt cancer genital (carcinom de col și vagin, de exemplu), fapt ce sugerează că poate exista un factor patogenic comun.

Numeroase alte studii arată legătura strînsă între herpes simplex tip II (HVS-2) și neoplazia colului (Rowls, 1968 ; Nahmias, 1973 ; McDougall, 1981 etc.). Nu este departe timpul cînd un diagnostic ferm al unei infecții cu HVS-2 se va putea face prin cultura virusului la toate femeile. Cele la care se constată prezența lui vor fi supravegheate clinic, colposcopic și citologic.

Scanned with OKEN Scanner

10.1.5. Diagnostic

În cel mai mare număr din cazurile simptomatice, diagnosticul clinic este evocator pentru infecția herpetică, el fiind, adesea, confirmat prin examenul direct al frotiului efectuat din leziune. În cazurile asimptomatice sau clinic necaracteristice, numai izolarea virusului va permite stabilirea diagnosticului etiologic.

Diagnosticul herpesului genital este relativ simplu și se face :

– *Prin tehnicile examenului direct :* frotiuri colorate prin metoda Giemsa, cu hematoxilină de tipul Babeș-Papanicolaou sau Harris-Schorr și, mai ales, prin tehnica imunofluorescenței directe cu ser specific imun ; ele constituie tehnicile cele mai sensibile. Prelevatul pentru diagnosticul direct trebuie recoltat totdeauna cu ajutorul unui instrument (chiuretă, stilet pentru vaccinare, spatula Ayres etc.), care detașează celulele infectate ; produsul de grataj trebuie întins pe mai multe lame în strat subțire și imediat fixate.

– *Diagnosticul serologic* în timpul primoinfecției, cînd între a 6-a și a 14-a zi are loc o ridicare a titrului anticorpilor, se face prin fixarea complementului. Diagnosticul se stabilește ușor prin două prize de sînge, recoltate la 10 zile interval.

După primoinfecție cantitatea de anticorpi descrește lent, crescînd din nou în timpul recidivelor, cînd pot fi puși în evidență prin teste serologice. În cazurile diagnosticate de centrul O.M.S. din Paris (Catalan, 1981), serologia nu a arătat corespondență perfectă cu examenul direct, iar titrul de anticorpi nu a depășit niciodată 1/16. Trebuie reținut faptul că herpesul, ca toate afecțiunile virale, poate produce reacții serologice fals negative. Diagnosticul serologic al herpesului genital este complicat și prin existența unei reacții încrucișate între VH-1 și VH-2 și prin faptul că nu se produce totdeauna o creștere a titrului de anticorpi în timpul recidivelor (Raport O.M.S., 1981).

– *Culturile de virus* se practică, de obicei, pe celule *vero* (celule de rinichi de maimuță africană) sau, mai bine, pe fibroblaști de embrion uman. Identificarea tipului viral în cauză se efectuează prin imunofluorescență. Prelevarea, în vederea izolării virusului, poate fi făcută ca pentru examenul direct sau cu ajutorul unei seringi sau pipete Pasteur, cu care se punctionează veziculele. Conținutul este pus imediat în eprubete cu mediu de transport, apoi congelat sau inoculat direct pe celule vero.

– *Tehnicilor in vitro bazate pe enzimologie* (tehnica Elisa) în prezent li se dă importanță din ce în ce mai mare.

Totdeauna trebuie să ne gîndim la posibilitatea de a nu fi șancru luetic, să căutăm, în toate cazurile, treponeme la ultramicroscop și să facem un examen serologic ; nu vom solicita reacția B.W., perimată și oficial abandonată, ci una de tip VDRL și un test de imunofluorescență (F.T.A.). Din 61 de leziuni herpetice genitale, Catalan (1981) la Centrul O.M.S. din Paris izolează în 5 cazuri și treponeme.

Scanned with OKEN Scanner

10.1.6. Tratament

Multiplicitatea terapeuticilor propuse pentru herpes în decursul anilor şi abandonarea lor succesivă, ne face foarte prudenţi. Vom aminti cîteva medicamente foarte bine fondate teoretic. S-au propus terapii care să acţioneze asupra structurii virusului, asupra glucoproteinelor virale ale membranei nucleare ca 2 Deoxy-D-glucoză, fără rezultat. Deoarece virusul herpetic este un virus ADN, s-au încercat medicamente active asupra ADN viral, ca nucleosidele. Încercările de a întări imunitatea antivirală au fost puţin convingătoare.

Vidarabina, care inhiba sinteza ADN-ului viral, este unul din derivaţii nucleozidici, cu potenţial antineoplazic, apărut în 1960 ; efectele antivirale, în general şi asupra herpesului simplex, în special, au fost descoperite mai tîrziu. În administrare topică 3%, cremă, este eficient în herpesul recidivat.

Ribavirina, un nucleotid sintetic antiviral cu spectru larg, inhibă sinteza de ARN şi ADN viral, precum şi sinteza proteinelor virale. În administrare orală, 400 mg/zi sau intravenoasă 400 mg/24 ore (200 mg la 12 ore), timp de 8–10 zile, reduce semnificativ durata durerii, ulceraţiilor şi adenopatiei. Medicamentul poate fi administrat şi topic în unguente 3%, care accelerează rapid vindecarea.

În 1969 s-a descoperit efectul virostatic al *Rifampicinei*, care acţionează, probabil, prin inactivarea polimerazei şi inhibiţia sintezei de ADN viral. Se administrează 900 mg/zi, timp de 2–3 zile, apoi 600 mg/zi, timp de încă 4–5 zile, în asociere cu doze mici de corticosteroizi (15–20 mg/zi).

Interferonul este un factor natural de apărare care conferă celulelor organismului o puternică acţiune antivirală, prin interferare cu sinteza proteinelor virale şi inhibarea multiplicării virionilor. Aşteptat cu mari speranţe în clinică, el nu joacă încă un rol important în terapia infecţiilor virale, datorită costului enorm al preparării sale ca medicament uzual.

Vaccinurile virale vii dau răspunsuri imune mai importante şi mai de lungă durată decît cele inactivate, iar cantitatea inoculată este mult mai mică. Dezavantajele folosirii lor sînt încă mari (sînt dificil de produs şi de menţinut la gradul de atenuare propus şi prezintă, după unii autori, risc oncogenic crescut), fapt pentru care se preferă vaccinurile inactivate. Folosind *vaccinul antiherpetic Diamant*, vaccin cu virus viu atenuat, produs de fabricile franceze de medicamente, Colţoiu şi colab. (1981) raportează rezultate bune şi foarte bune, cu o lungire apreciabilă a intervalelor dintre recidive, o diminuare a puseului evolutiv şi, uneori, chiar vindecări de durată. În prezent, din cauza unor eventuale riscuri oncogene, nu se mai fabrică.

Imunoprofilaxia pasivă cu imunoglobuline umane specifice antiherpes este recomandată de unii autori. „Imunoglobulinele umane specifice antiherpes" este un produs românesc, realizat de Institutul de Hematologie în colaborare cu Institutul de Virusologie. Produsul, în concentraţie de 10% imunoglobuline, conţine anticorpi antiherpetici, într-un titru ridicat (minim 1/256–1/512). Cu acest tratament Colţoiu şi colab. (1981) raportează rezultate mediocre.

Scanned with OKEN Scanner

Siboulet și Bohbot (1981) raportau rezultate excelente prin tratamentul local cu *nitrat de econazol* sau Pevaril în pudră 1%, două pulverizări pe zi, cu o medie de 13 zile de tratament. Rezultatul este favorabil în special asupra durerii și edemului subiacent.

În *textul publicat de Serviciul de Sănătate al Statelor Unite în 1981*, care cuprinde instrucțiuni asupra terapiei bolilor transmisibile sexual, sînt indicații terapeutice și pentru herpesul genital, care scot în evidență ineficacitatea tratamentelor propuse :

„1. Nici un tratament specific nu este eficace. Tratamentele sînt destinate ameliorării simptomelor".

„2. Trebuie curățată și uscată regiunea afectată".

„3. Trebuie evitate raporturile sexuale pînă la cicatrizarea tuturor leziunilor".

„4. Este indispensabil de a da sfaturi : bolnavele trebuie informate de ineficacitatea tratamentelor obișnuite, de contagiozitatea maladiei, de probabilitatea recidivelor, de riscul mărit de cancer de col, de necesitatea frotiurilor Babeș-Papanicolaou și de riscul pentru nou-născut".

„5. Trebuie examinați sistematic toți partenerii sexuali".

Nu există, în prezent, o terapeutică antivirală specifică a infecțiilor cutanate sau mucoase cu VH. Tratamentul oclusiv cu creme întîrzie, în general, cicatrizarea, contribuind la propagarea virusului și la formarea noilor leziuni (Comitet O.M.S., 1981).

La ora actuală, utilizarea apei calde de robinet și a agenților dezinfectanți ca soluția Burow, urmată de uscarea leziunii, sînt recomandate.

Medicamentele recomandate în prezent în comerț sînt inactive.

10.2. Vulvo-vaginita cu herpesul Zoster

Herpesul Zoster este o maladie intîlnită relativ frecvent, dar localizarea ei vulvo-vaginală este foarte rar constatată (Leticih, 1985).

În 1953 s-a pus în evidență un virus, de la un pacient cu Chickenpox (varicelă) și herpes Zoster, care produce incluzii eozinofile intranucleare și celule gigante multinucleate, în celulele țesuturilor maimuțelor și ale omului. Structura virusului varicelă-Zoster seamănă cu a herpesului simplex și cu alte virusuri din grupa herpesului. Chickenpox și herpesul Zoster sînt manifestări diferite ale infecției cu același agent viral (Kay, 1983).

Boala debutează cu febră, frisoane, stare generală modificată, durere și usturime vulvo-vaginală.

Simptomele clinice ale infectării vaginului de către herpesul Zoster sînt mult mai severe decît ale herpesului genital. Leziunile care pot fi localizate la nivelul vulvei, pe mucoasa vaginală sau la nivelul colului, debutează printr-un eritem local, urmat de papule care progresează și, în următoarele două săptămîni, devin vezicule, pustule și, apoi, cruste ; aceste elemente pot fi în număr variat. Bolnava prezintă leucoree relativ abundentă, dispareunie, sîngerare după contact.

Diagnostic. În materialul recoltat de la baza veziculelor, cu o chiuretă șalazion sau din exsudatul vaginal, se pun în evidență celule gigante, mul-

Scanned with OKEN Scanner

tinucleate și celule epiteliale cu incluzii eozinofile intranucleare. Pentru diagnosticul specific, virusul va fi izolat din fluidul vezicular, iar antigenul pus în evidență în lichidul vezicular și în crustele leziunilor prin imunofluorescență indirectă.

Nu există tratament specific, în prezent.

10.3. Infestația vaginală cu virusul citomegalic

Boala incluziunilor citomegalice este datorată infecției cu un virus ADN, din grupul herpesului, numele său sugerînd asocierea sa cu formarea de celule gigante, în țesutul gazdei. Virusul a fost identificat în 1956–1957, cînd trei laboratoare diferite au izolat microorganismul care se va numi *citomegalovirus* (CMV). Două izolări au fost obținute de Smith (1956) din țesutul glandei submaxilare a unui copil și din rinichiul altui copil, după moarte ; în același timp Weller și colab. (1957) izolează virusul de la un copil microcefal. S-a considerat că CMV determină rar îmbolnăviri, dar, în ultimul deceniu, s-a arătat că el constituie cea mai frecventă cauză virală a întîrzierii mintale (Hanshaw, 1971).

Este virusul paradoxurilor. El are o potențiabilitate letală, dar, în unele împrejurări, prezența lui în organism nu determină nici un simptom (Charles, 1980). *Infecția vaginală și cervicală prin CMV este bine stabilită* (Perol, 1984). *De regulă, aceste infecții au un caracter nespecific, infraclinic și asimptomatic. Prezența CMV în colpoecosistem este importantă, nu pentru simptomele determinate (vaginul poate avea un aspect normal sau prezintă o hiperemie ușoară), ci pentru complicațiile grave determinate.*

Celulele epiteliale vaginale și endocervicale sînt infectate pe două căi : 1. infecția este transmisă sexual (Huong, 1980). CMV a fost izolat din spermă la 4 din 170 de pacienți și la 1 din 40 de studenți (Gowan, 1984) ; la pacienții cu CMV în spermă, analiza acesteia indică leucocite $> 10^6$/ml, pH = 8 și fructoza seminală scăzută, fapt ce determină excluderea lor ca donatori de spermă (Gowan, 1984) și 2. viremia antrenează focare secundare de replicație virală, în celulele organelor țintă.

Frecvența : Infecția cu CMV se dobîndește progresiv în așa fel, încît la vîrsta adultă 20–80% din oameni posedă anticorpi corespunzători (Gold, 1976). Frecvența prezenței de anticorpi crește cu rapiditate, după începerea activității sexuale, fiind unele din bolile transmise sexual (Lang și Kummer, 1972) ; la vagaboande, boala este mai frecventă. Cercetări mai recente (Perol, 1984) raportează izolarea virusului la 9,5%–10,1% dintre femeile între 15 și 30 de ani, prin badijonarea vaginului și colului. Excreția vaginală și cervicală a virusului, rar întîlnită în cursul primului trimestru (1,5%), crește în tot timpul sarcinii, în ultimul trimestru constatîndu-se la 13,5%, mai frecvent decît la negravide (Stagno, 1982) ; CMV nu este, deci, reactivat la nivelul vaginului și colului în timpul sarcinii, dar este inhibat în timpul primului trimestru de sarcină (Perol, 1984). Excreția virală descrește progresiv, 18% din femei excretînd CMV prin vagin (ca și prin urină și faringe), în cursul primelor trei luni după naștere ; frecvența scade la 3%

Scanned with OKEN Scanner

între a 7-a și a 12-a lună postpartum (Stagno, 1982) ; 10% dintre femeile seropozitive excretă virusul prin lapte. La femeile care au născut un copil infectat, excreția virală globală (vagin + col) este semnificativ mai ridicată ; în postpartum, 60% dintre aceste femei elimină virusul la trei luni după naștere și 35% peste un an.

Diagnostic : *Microscopia optică* pune în evidență în produsul de raclaj al leziunii sau în sedimentul exsudatului vaginal, după centrifugare, celule gigante miltinucleate, cu incluzii caracteristice de ADN intranuclear.

CMV poate fi izolat *pe fibroblaști embrionari umani*, cultivați in vitro. El dă celulei, pe care o infectează, o morfologie particulară, cu incluzii intranucleare și o incluzie citoplasmatică pericentriolară.

Examenele serologice sînt mai des folosite. Diagnosticul se pune prin hemaglutinare pasivă, prin dozaj imunoenzimatic (ELISA), prin imunofluorescență indirectă, examene care pun în evidență anticorpi serici la 70% (cu nivel socio-economic ridicat) și 88% (cu condiții sociale defavorabile), dintre femeile la vîrsta procreării ; fixarea complementului, realizată cu ajutorul antigenelor de CMV, este o tehnică simplă, ieftină, dar mai puțin sensibilă, frecvența sero-pozitivelor fiind de 55% ; determinarea IgM specifice a fost recomandată, dar reacțiile fals pozitive sînt frecvente (Tarfason, 1982). În absența semnelor clinice, depistarea serologică sistematică a infecției nu pare indicată (Perol, 1984).

Adultul face, în mod cu totul excepțional, o boală clinică evidentă și bine conturată. *Infecția congenitală* se consideră că este consecința unei primoinfecții în timpul sarcinii cu viremie și trecerea transplacentară a virusului (Hanshaw, 1971). Observarea infecțiilor congenitale succesive în aceeași fratrie, observarea infecțiilor congenitale simptomatice la femei seropozitive înainte de concepție, frecvența infecțiilor asimptomatice în uter (1% din nou-născuții vii sînt infectați), sugerează că infecția congenitală cu CMV este consecința reactivării genomilor virali, persistenți în stare de latență în celule (cum se întîmplă la toate herpesvirusurile, familie la care aparține și CMV) (Perol, 1984).

Toate femeile sero-pozitive (70–88% dintre femei) sînt purtătoare potențiale de CMV ; la aceste mame se infectează unul din doi fețI ; la nounăscut din șase, boala va fi simptomatică, iar dintre aceștia mai puțin de 5% fac o citomegalie generalizată ; boala este observată, deci, la 1 pînă la 5 nou-născuți din 10.000 de nașteri. Factorii care condiționează transmiterea la făt sînt puțin cunoscuți. Aproximativ 10% din nou-născuții cu *infecție congenitală* rămîn cu sechele permanente (Polland, 1980). Aceștia pot prezenta icter, tulburări respiratorii, hepatomegalie cu hepatită și ciroză, purpură, encefalită, microcefalie, întîrziere în creștere, corioretinită, pneumonie, anemie hemolitică, fracturi patologice ale oaselor lungi. Printre copiii cu infecție congenitală asimptomatică, o proporție imoprtantă prezintă lipsa neurosenzorială a auzului sau întîrziere mintală (Mayers, 1983).

Vaccinarea animalelor previne transmiterea transplacentară a citomegalovirusului. Cobaii gestanți imunizați și fețII lor au fost rezistenți la infectare cu citomegalovirus, care a produs la animalele nevaccinate infecție generalizată, letală pentru mamă și făt (Bia și colab., 1984). Acest experi-

Scanned with OKEN Scanner

ment sugerează că virusul inactivat și imunoglobulina specifică pot constitui mijloace eficiente în profilaxia patologiei obstetricale (Kolomieț și colab., 1985).

Infecția cu CMV perinatală sau postnatală. Copilul infectat în timpul nașterii sau puțin după aceea, poate excreta virusul luni și ani. Copiii care prezintă boala incluziilor citomegalice de intensitate medie prezintă o creștere în greutate mai mică, adenopatie, hepatită, anemie și limfocitoze atipice. Boala pulmonară, care include faringita, bronșita și pneumonia interstițială a fost atribuită infecției cu citomegalovirus, dar izolarea concomitentă a C. trachomatis și P. carini la unii dintre acești copii, arată că rolul CMV în această afecțiune este mai puțin clar (Winston, 1982).

10.4. Infestarea vaginală cu virusul Epstein-Barr

Agentul viral, virusul Epstein-Barr (VEB), recunoscut ca factor etiologic al tumorii limfatice Burkitt, ca și al mononucleozei infecțioase, *a fost, uneori, izolat din exsudatul vaginal al femeilor sănătoase* (Voiculescu, 1984). Chang (1979) în timp ce constată excreția faringiană a virusului EB, la 15% dintre femeile însărcinate, nu îl poate pune în evidență în vagin și col în nici unul din cazurile investigate (55 de femei, dintre care 17 gravide și 10 în postpartum).

Ca și în cazurile virusului herpes simplex, sînt autori care susțin existența unei corelații între VEB și cancerul de col uterin (Voiculescu, 1984).

Relația între infecția maternă cu VEB și fetopatie a fost puțin explorată. Studiile respective (Huang, 1980 ; Fleischer, 1982), efectuate pe 2 000 femei însărcinate, au arătat că la femeile la care anticorpii anti EB au persistat de la începutul sarcinii pînă la naștere, s-au constatat sarcini anormale (1 avort, 2 prematurități, 1 polimalformat). Cercetarea celulelor modificate de VEB în sîngele din cordon nu a arătat prezența unei infecții la făt decît într-un singur caz, din 696 eșantioane cercetate ; copilul era normal dezvoltat la 2 ani (Perol, 1984).

Diagnosticul prezenței virusului în vagin se face prin microscopie optică, în sedimentul exsudatului vaginal, după centrifugare, punîndu-se în evidență celule gigante, multinucleate, cu incluzii de ADN intranuclear. Diagnosticul serologic se face prin seroneutralizare, fixare de complement, hemaglutinare pasivă și test imunoenzimatic.

10.5. Vulvo-vaginita cu Molluscum contagiosum

Molluscum contagiosum este o boală infecțioasă a pielei și mucoaselor, localizată relativ frecvent în regiunea anogenitală, cauzată de un membru al grupului poxvirus. Acesta este cel mai mare dintre virusurile adevărate, care determină o boală la om și datorită dimensiunilor sale de

Scanned with OKEN Scanner

240–320 nm în diametru, poate fi pus în evidență, pe preparatele biopsice din leziune, cu imersie, la microscopul optic. Este o boală care se constată pe tot globul, mai frecventă la copii.

Infecția poate fi transmisă direct, prin contact sexual sau ca și alte poxvirusuri prin obiecte de toaletă ; se descriu epidemii de molluscum contagiosum în creșe și grădinițe (Letucih, 1985).

Simptome. Perioada de incubație este între 2 săptămîni și 2 luni. Proliferarea, hiperplazia, îngroșarea și degenerarea tegumentelor la nivelul vulvei sau a mucoasei vaginale caracterizează aceste leziuni. Celulele epiteliale infectate se măresc, în ele luînd naștere corpi elementari, incluzii hialine eozinofile intracitoplasmatice, care deplasează nucleul (Sanders, 1976). Molluscum contagiosum este caracterizat printr-o singură sau multiple formațiuni, de forma unei cupole cu aspect ceros (Corey, 1983) sau a unei pustule de nuanță perlată (Letucih, 1985) cu o mică zonă ombilicată central. Microscopic, centrul ombilicat, cu aspect poros, este format din celule discheratozice, debriuri și corpi de molluscum (Syrjanen, 1981). Frecvent are loc o infectare bacteriană secundară a acestor leziuni și, în aceste cazuri, leucoreea, mirosul neplăcut, dispareunia și sîngerarea la contact se intensifică. Leziunile, de obicei, dispar după 6–12 luni, dar ele pot persista și se pot întinde pînă la 3–4 ani. Regenerează spontan.

Diagnosticul se pune, de obicei, pe aspectul leziunilor. Diagnosticul definitiv poate fi făcut histologic pe materialul recoltat de la nivelul leziunilor sau la microscopul electronic.

Tratamentul constă în chiuretaj profund al leziunilor (Corry, 1983) sau extirparea formațiunilor, după aplicarea locală de azot lichid (Letucih, 1985).

10.6. Vulvo-vaginita cu virusul vaccinului antivariolic

Letucih din Omsk (1985) descrie vulvo-vaginita cauzată de inocularea organelor genitale cu limfa din veziculo-pustula variolică, formată după vaccinare antivariolică. Poxvirusul din vaccin, virus de dimensiuni mari, între 200 și 320 nm, ajunge în vagin prin contact sexual, de la un partener vaccinat antivariolic sau la fetițe prin autoinoculare.

Leziunile caracteristice apar la 10 zile după contaminare, iar întinderea lor și simptomele depind de gradul de imunizare al pacientei. Cel mai frecvent apar vezicule și pustule, rezultate din lezarea celulelor epiteliului vaginal, cu reacție inflamatoare discretă în jur ; uneori reacția inflamatoare a vulvei și vaginului este severă cu leucoree abundentă, cu edem marcat și dureri la nivelul vulvei și vaginului, cu prinderea ganglionilor inghinali. Leziunile se cicatrizează spontan. Cînd se produce o infectare bacteriană secundară, apar simptomele unei vulvo-vaginite acute.

Ca *tratament*, Letucih recomandă administrarea locală a unguentelor cu antibiotice (eritromicină 10 000 u la 1 g ; tetraciclină 30 000 u la 1 g), pentru prevenirea infecțiilor secundare.

Scanned with OKEN Scanner

10.7. Infestarea vaginului cu Enterovirusuri

Dintre enterovirusuri este probabil ca două să fie prezente în vagin : virusul Coxsackie și Echovirusul. În vulvo-vaginite prelungite, din premenarhă, Lozovskaia și colab. (1980) izolează virusul coxsackie A și B. Ele nu sînt importante prin modificările vaginale (infraclinice) pe care le produc, ci prin complicațiile severe, deseori mortale pe care le determină la făt.

Virusul Coxsackie cuprinde două grupe biologice distincte A și B ; astăzi aceste virusuri sînt cunscute sub termenul de *„picornavirusuri"*. Ele au fost izolate prima oară de la un șoarece nou-născut, care a fost inoculat cu o suspensie preparată din fecalele a doi pacienți în Coxsackie, New York, suspecți de poliomielită (Dalldorf și Sickles, 1948).

Virusul din grupa A a fost pus în evidență de Heubner (1951), la 32 din 37 de bolnavi de herpangină. Bell și Grust (1968) îl izolează de la bolnavi cu cardiopatii.

Rolul virusului Coxsackie A în bolile fetale și neonatale nu este cunoscut, cu toate că Karunas (1937) raportează o asociere între virusul Coxsackie A-9 la mamă și stenoză pilorică, buză de iepure și gură de lup la copil.

Virusul Coxsackie din grupa B determină pleurodinia epidemică, meningoencefalită, miocardită, stări febrile nespecifice și ocazional sindromul Guillain-Barré.

Primul caz de infecție intrauterină cu virus Coxsackie B-3 a fost raportat de Kibrick și Benirschke în 1956. Ei constată virusul la autopsie în măduva unui copil mort a șasea zi de la naștere. Cherry și colab. (1966) arată că infecții subclinice pot avea loc la făt cu tulpina B-2 a acestui virus și consideră că infectarea produsului de concepție are loc în timpul unei viremii la mamă. Bringtman și colab. (1966) izolează virusul din placentă. Într-un studiu efectuat prin serodiagnostic la 22 935 de femei, Brown și Karunas (1972) arată că infecția cu tipurile B-3 și B-4 la începutul sarcinii este asociată cu defecte cardio-vasculare la făt ; riscul de boală cardiacă congenitală crește cînd mama este infectată de două sau mai multe virusuri Coxsackie din grupa B. La mamele infectate cu virus B-4, Brown și Karunas (1972) pun în evidență anomalii uro-genitale.

În aceste cazuri transmiterea prin placentă a virusului, în cursul unei viremii materne, a produs bolile congenitale sau infecția placentei s-a produs datorită contaminării din regiunea perianală via vagin-col.

Echovirusurile. Au fost descrise 33 de tulpini distincte serologic.

Ele produc o infecție vaginală inaparentă sau determină leziuni vaginale minime, de tip herpetiform (Voiculescu, 1984).

La adult echovirusul-9 determină leziuni asemănătoare rubeolei, iar echovirusul-18 meningite.

La făt echovirusurile – 14 și 19 determină necroză hepatică, copiii murind în primele zile de viață. Highes și colab. (1972) descriu un caz de necroză hepatică, la un copil de 3 zile, născut prin cezariană și mort la 8 zile după naștere. Mama a fost sănătoasă prenatal, dar tatăl a prezentat cu o zi înainte de nașterea copilului mialgii, cefalee frontală, stare febrilă, simptome care pot fi determinate de o viroză. Autorii concluzionează că boala s-a produs datorită unei infecții intrauterine, cu toate că nu se poate

Scanned with OKEN Scanner

înlătură posibilitatea infectării imediat după naştere (durata incubaţiei nu este cunoscută la enterovirusuri). Echovirusul 22 determină meningită la nou-născut (Berkovich, 1968), trecînd de la mamă la făt, via placentă ; placenta nu prezintă leziuni : Jones (1980) şi Reyes (1983) descriu două cazuri de necroză hepatică mortală, la nou-născuţi. Izolarea din col şi vagin a virusului echo-11, de către ambii autori, sugerează posibilitatea unei infecţii uterine ascendente.

Excreţia vaginală de virus în cursul infecţiilor cu Enterovirus nu este încă bine cunoscută, dar apropierea de anus, bogat în virusuri rezistente, poate explica infecţia. Alături de viremia mamei, infestarea vaginului cu enteroviruşi ar putea explica infecţiile congenitale.

Diagnosticul enterovirusurilor. La microscopul electronic se pun în evidenţă particule de dimensiuni mici (15–30 nm) de formă poliedrică (cristaliforme) conţinînd ARN şi capsidă. *Pe culturi de celule*, în culturi de rinichi de maimuţă sau pe embrion de om, enterovirusurile au un efect citopatic distructiv. *Identificarea serologică* se face prin seroneutralizare şi fixare de complement.

10.8. Vegetaţiile veneriene

Vegetaţiile veneriene (Condylomata acuminata), cunoscute din antichitate sub numele de „creastă de cocoş", au fost considerate mult timp ca un rezultat al iritaţiei produse de infecţia gonococică sau altă infecţie vaginală, rebelă la tratament. În prezent se cunoaşte că sînt produse de un virus din grupa Papova, nume care rezultă din asocierea primelor două litere ale virusurilor de grupa Papilloma Polyoma vacuolating. Orth şi colab. (1978) au arătat că Condylomata acuminata este produsă de papilomavirusul uman de tip 4 (PVH_4). Laurent şi Kienzler (1983) raportează că din cele 15 virusuri ale papiloamelor umane cunoscute, din regiunea vulvo-vaginală a femeilor cu condiloame, s-a izolat, în 90% din cazuri, tipul 6 (VPH_6).

Incidenţa vegetaţiilor variază, după diferiţi autori, între 0,2% şi 2% din pacientele neselecţionate (Mersels, 1977) ; dintre maladiile cu transmitere sexuală, vegetaţiile reprezintă 6% ; se întîlnesc mai frecvent la populaţiile care trăiesc în promiscuitate. Leziunile se produc la nivelul vulvei, vaginului, mai frecvent în 1/3 externă şi colului. Din 141 de paciente (Oriel şi colab., 1975), 82% au fost între 16 şi 25 de ani ; vîrsta cea mai frecvent întîlnită a fost de 19 ani, apropiată de cea a gonoreei. Dintre aceste bolnave 64% au avut contacte sexuale cu indivizi care prezentau vegetaţii veneriene. Perioada de incubaţie a fost între 3 săptămîni şi 8 luni, cu o medie de 2,8 luni.

Următoarele fapte susţin transmiterea sexuală a acestei boli :

– incidenţa cea mai mare coincide cu perioada de activitate sexuală ;

– din cele 141 de cazuri ale lui Oriel, 15 au fost virgine şi toate au avut contact superficial cu bărbaţi cu veruci peniene ;

– un bărbat cu vegetaţii peniene a avut contact cu trei femei şi toate au prezentat, după un timp de la contact, vegetaţii veneriene ;

Scanned with OKEN Scanner

– vegetațiile sînt mai frecvente la femeile cu gonoree, candidoze sau trichomonază.

Nu toate femeile, însă, care au contact cu indivizi cu vegetații peniene fac boala. Infectivitatea leziunii descreşte cu vechimea ei. Oriel constată că durata medie a verucilor bărbaților, care au determinat leziuni vulvare, a fost de 3,5 luni. Partenerele bărbaților care au leziuni de 12 luni sau mai mult nu fac boala.

Condiloamele anale par a fi legate de coitul anal.

Condiloamele sînt rare la copil și, de multe ori, acestea se constată și la mamă ; la 7 din 9 mame ale copiilor cu papiloame s-au constatat aceleași leziuni (Cook, 1973).

Nu există raporturi epidemiologice strînse între verucile cutanate și condylomata acuminata.

Imunologia vegetațiilor veneriene este insuficient cunoscută, dar s-au pus în evidență anticorpi circulanți determinați de antigene condilomatoase.

Simptome. Perioada de incubație este de 2 la 3 luni (Corey, 1983). Sînt leziuni variate ca formă și volum de la o gămălie de ac pînă la formațiuni mari, proeminente, ramificate, papilomatoase „în creastă de cocoș" (fig. 10.1). Leziunile sînt de culoare roz și, în absența infecțiilor secundare, nu sînt indurate la bază.

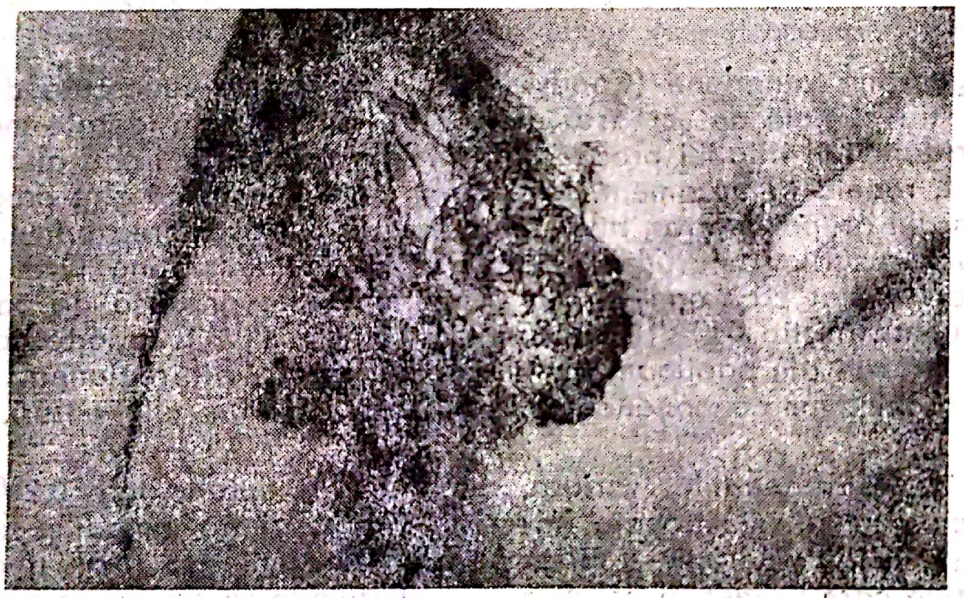


Fig. 10.1. – Vegetație vulvară mare la o fetiță de 14 ani (care a început viața sexuală de un an).

Meisels și Fortin (1976) cred că vegetațiile au o creștere diferită în vagin și exocervix față de cele vulvare ; leziunile sînt mai puțin papilomatoase, mai deschise la culoare, cu suprafața moderat neregulată ; ei constată aceste vegetații, la un *screening* în Canada, la 1% din populație. Se descriu, la nivelul colului (Corey, 1983) *condiloame plate, care nu sînt vizibile cu ochiul liber*, ele constatîndu-se numai colposcopic, ca pete albe cu puncte fine pe suprafață. Evidența citologică a condiloamelor plate (keilocitoză, celule multinucleate și discarioză) a fost raportată la aproximativ 1% din pacientele cărora li s-au efectuat frotiuri Babeș-Papanicolaou, de rutină.

Scanned with OKEN Scanner

Leucoreea este abundentă, urît mirositoare.

Diagnosticul este ușor de pus, cele mai multe vegetații find caracteristice. Dacă leziunea este atipică, se va face o biopsie, pentru a exclude un carcinom.

Raporturile dintre infecția cu Papilomavirus și patologia *preneoplazică și neoplazică a colului uterin*, reprezintă o problemă care se discută încă. În Institutul de Patologie și Citologie Aplicată din Paris, s-au examinat, în cursul anului 1983, 111 cazuri de conizații pentru carcinom *in situ*. Dintre acestea la 86 (77,5%) s-au constatat keilocite, modificare celulară patognomică pentru leziune condilomatoasă. În ceea ce privește raportul dintre Condylomata acuminata și leziunile preinvazive ale colului uterin, nu pare să existe o limită. *Displaziile condilomatoase constituie un semnal de alarmă, pacienta făcînd parte dintr-un grup cu mare risc de a face o neoplazie cervicală.*

Condilomatoza poate fi transmisă produsului de concepție, la care poate avea localizări dificil de tratat (polipomatoză laringiană de exemplu).

Tratamentul vegetațiilor se face, în majoritatea cazurilor, cu un agent citotoxic, *podofilina*, o rezină antimitotică. Leziunile mici pot fi tratate cu o singură aplicație de podofilină 25% în tinctură benzoe, în lanolină și oleu de parafină în părți egale sau în alcool de 96 de grade ; în formațiunile mai mari, tratamentul va fi repetat o dată sau de două ori pe săptămînă pînă la dispariția condiloamelor sau aplicările repetate vor fi din ce în ce mai spațiate : a doua aplicare, după 3–4 zile, a treia, după 4–5 zile, a patra, după 5–6 zile, a cincea după 6–7 zile, a șasea, după 7 zile. Femeile vor fi instruite pentru a spăla leziunea cu săpun și apă la 4–6 ore după tratament. Deoarece podofilina poate cauza iritația țesutului din jurul vegetației, rareori reacția fiind severă, cu edem și durere, ea va fi aplicată în cantitate mică numai pe vegetație ; pe pielea iritată din jurul vegetației se aplică dermatol pulvis sau fluocinolon. După unii autori (David, 1980), vegetațiile vaginale și cervicale nu trebuie tratate cu podofilină, deoarece pacienta nu poate îndepărta vegetațiile din vagin iar țesutul necrotic și podofilina sînt toxice. Personal, tratez vegetațiile vaginului (inclusiv cele din fundurile de sac) și colului, care nu sînt prea extinse, cu podofilină, cu rezultate foarte bune, la 6 ore după aplicarea medicamentului bolnava făcînd o irigație bogată, prelungită.

Podofilina este o rezină mixtă cu acțiune antimitotică puternică, extrasă din rizomul unei flori sălbatice Podofilin pellatum. Componenta activă, eficientă în terapia condiloamelor este podofilina, care are un efect „colchicin like", care este evident în special pe țesuturile în creștere. Cînd este folosită ca agent cancericid la animalele de laborator, este foarte toxică, producînd trombocitopenie și leucopenie severă.

Podofilinei i s-au adus obiecțiuni, dintre care serioase au fost toxicitatea și, eventual, oncogenitatea ei. Aplicarea unor cantități mari a produs o neuropatie, hipokaliemie, comă și chiar moarte (Grup științific O.M.S., 1978). Montaldi și colab. (1974) raportează cazul unei femei tratate pentru condiloame extinse cu podofilină 25%, scurt timp după un avort terapeutic, care a devenit semicomatoasă și a prezentat o neuropatie periferică și o leucocitoză de 50 000 leucocite pe mmc de sînge. Slatev și colab. (1978) raportează o toxicitate severă la o pacientă de 16 ani, care a fost tratată cu podofilină 20% în tinctură benzoică, pentru condiloame vulvare extinse.

Scanned with OKEN Scanner

La 7 ore după tratament ea s-a întors la spital într-o stare precomatoasă, cu dureri mari abdominale, vomă și diaree. Testele hepatice, fosfataza alcalină, transaminazele și dehidrogenaza acidului lactic erau modificate. Electroencefalograma a arătat un traseu asemănător cu cel din encefalopatia toxică sau metabolică. În primele 4 zile de spitalizare ea a rămas în comă, prezentînd o respirație superficială, cu episoade de apnee. După ce și-a revenit, a prezentat o paralizie flască. La patru luni de la administrarea podofilinei, prezenta încă reflexele tendinoase scăzute și parestezie a brațelor și picioarelor.

Tratamentul cu podofilină *la femeia gravidă* poate avea un efect teratogen ca și leziuni ale vaselor deciduei și avort. Van Krogh (1976) raportează un caz în care tratamentul condiloamelor unei gravide cu podofilină, a determinat moartea fătului. Graber și colab. (1977) citează cazuri de moarte fetală atribuită absorbției acestui preparat în circulația maternă. Chamberlain și colab. (1972) descrie complicații ca urmare a tratamentului unor condiloame extinse la o pacientă de 18 ani în ultimul trimestru al sarcinii, care a prezentat o neuropatie severă și o hipopotasemie inexplicabilă ; acestea au persistat 4 luni. Expulsia fătului s-a produs după două zile. Acești autori au constatat paralizii flasce la animalele cărora li s-au administrat podofilină, efecte teratogene la șoareci și malformații congenitale la un copil a cărui mamă a luat tablete cu podofilină. *Aceste date pledează pentru nefolosirea podofilinei în condilamata acuminata la gravide.*

Au fost descrise displazii după aplicarea repetată a podofilinei pe condiloame vulvare (Van Krogh, 1976).

S-au raportat rezultate bune cu *5 fluorouracil* în cremă, dozat la 50 g/ kilocorp (Van Krogh, 1976).

Cauterizarea este metoda preferată de unii autori.

Criochirurgia (ca, de exemplu, aplicarea topică de azot lichid) prezintă avantajul de a nu necesita anestezia locală sau generală ; ea este adesea eficace în tratamentul condiloamelor rezistente la podofilină.

Extirparea chirurgicală este rar folosită.

Asocierea colchicinei 0,1%, cu podofilină 2% (produsul Hondé) dă rezultate bune (Constantinescu A., 1985).

În tratamentul condiloamelor acuminate, se pot combina cîte două metode : aplicații de podofilină, cu electrocoagularea vegetațiilor restante ; azot lichid cu electrocoagularea leziunilor ; chiuretarea completă cu administrare de podofilină ; chiuretarea vegetațiilor sub anestezie și aplicarea de acid salicilic pur pe zonele chiuretate (Constantinescu A., 1985).

S-au raportat succese terapeutice cu *autovaccin* preparat din condiloame proprii (Powel, 1972). Alcarian și colab. (1979) tratînd 36 de paciente cu condiloame persistente sau recidivate cu autovaccin, constată la 91,7% rezultate favorabile.

10.9. Infestarea vaginului cu virusul hepatitei

În ultimii 15 ani, cazurile de hepatită virală au crescut pe toate continentele. Centrul pentru Controlul Îmbolnăvirilor din S.U.A. constată din 1974 o disproporție între numărul de cazuri de hepatită virală B, a căror

Scanned with OKEN Scanner

creștere este mult mai mare în comparație cu hepatita virală A. Această disproporție se datorește și transmiterii, pe cale sexuală, a hepatiei B, care a crescut împreună cu celelalte maladii transmisibile sexual.

Dacă pentru virusul hepatitei virale A, datele nu sînt concludente, pentru virusul hepatitei virale B și, probabil, și pentru cel al hepatitei non A – non B, este posibilă transmiterea bolii pe cale sexuală, existînd o „excreție vaginală" de virus.

Din 1973, mulți autori au observat o asociere între activitatea sexuală și infecția prin virusul hepatiei B. Antigenele HBsAg și anticorpii săi, sînt prezenți în ser la bolnavii care se adresează dispensarelor antiveneriene, de 10 ori mai frecvent decît în grupul martor (Raport O.M.S., 1978) ; cea mai mare parte dintre ei aveau o activitate sexuală intensă și numeroase contacte ocazionale. Mulți dintre ei nu au avut în antecedente o hepatită acută ; boala lor a fost, probabil, infraclinică și benignă, caracteristică hepatitei transmise sexual. S-a constatat o corelație între rezultatele pozitive ale examenelor (HBsAg prezent) și antecedentele cu maladii transmisibile sexual repetate, relații homosexuale și practicarea contactelor anorectale și bucogenitale (Catteral, 1978). Un vast studiu prospectiv privind cohortele de bărbați homosexuali din S.U.A., a arătat o incidență excepțional de ridicată a infectării lor cu virusul hepatitei B. Într-un studiu pe 67 de bolnavi spitalizați pentru hepatită acută B, 40% au fost, probabil, infectați prin contact sexual (Meathcote, 1973). Antigenul HBsAg a fost pus în evidență în salivă, în lichidul seminal și în exsudatul vaginal, în titru mai mic decît în sînge.

Unii bărbați purtători cronici de HBsAg și HBeAg sînt contagioși pentru partenere, nu și pentru ceilalți membri ai familiei ; un studiu efectuat în S.U.A. (Morley, 1977) a arătat că 38% din partenerii sexuali ai subiecților cu hepatită B au contractat această maladie, în timp ce transmiterea la ceilalți contacți din casă a fost minimă.

Bolnavii de hepatită pot rămîne, mulți ani, purtătorii unui titru ridicat de HBeAg, rămînînd contagioși circa 10 ani pentru partenerul sexual (Catteral, 1978).

Cazurile acute de hepatită transmisă sexual sînt, în general, benigne și infraclinice. La acești bolnavi apare un icter care se vindecă, de obicei, rapid și complet. HBsAg este prezent în ser într-un titru relativ ridicat, dar scade rapid și dispare în aproximativ 3 luni. Acești bolnavi nu sînt, probabil, contagioși pentru partenerii lor sexuali decît timp de cîteva săptămîni.

Purtătoarele virusului hepatitei în vagin prezintă simptome discrete de vaginită sau nu acuză nici un simptom.

Scanned with OKEN Scanner

11.

VAGINITELE NESPECIFICE

Din totalul infecțiilor vaginale, vaginita nespecifică este cea mai frecvent întîlnită. Sub acest termen sînt încadrate toate infecțiile vaginale, cu excepția gonoreei, trichomonazei și candidozei (cu excepția vaginitelor cu chlamidii și micoplasme, cînd aceste microorganisme vor fi determinate în mod curent) ; unii autori (Weinstein, 1983, de exemplu) consideră că acest termen trebuie scos din literatura medicală, deoarece fiecare vaginită are o cauză specifică.

11.1. Etiologie

Diagnosticul bacteriologic este relativ ușor în bolile venerice acute, însă în celelalte vaginite, uneori investigații prelungite și laborioase nu pot pune în evidență o specie patogenă particulară ; toate bacteriile în anumite condiții pot avea un rol patogen și, cel mai adesea, este imposibil ca infecția să fie imputată unei anumite specii. Cel mai frecvent, însă, este implicat în etiologia vaginitei nespecifice un cocobacil Gram negativ, imobil, neîncapsulat, Haemofilus vaginalis, asociat cu anaerobi. Acesta a fost izolat pentru prima dată în 1953 de Leopold din secreția cervicală a unei femei și din urina soțului.

Există controverse privind taxonomia și patogenitatea acestui mic cocobacil, care, în 1955, a fost numit de Gärdner și Dukes, Haemofilus vaginalis. În 1963, Zinneman și Turner demonstrează că nu are caracterele genului Haemofilus și îl include în genul Corinebacterium. Dunkelberg și colab. (1970) îl codifică, de asemenea, ca membru al genului și îl numește Corinebacterium vaginale. La indicația Comitetului Internațional de Bacteriologie sistemică, s-a format un Subcomitet de Taxonomie al Haemofilus-ului (1971), care a indicat părăsirea oficială a termenului de Haemo-

Scanned with OKEN Scanner

filus vaginalis și înlocuirea lui cu Corinebacterium vaginale. Criswell și colab. (1971) descoperă că din peretele celular al acestui organism lipsește acidul diaminopimelic și, în consecință, nu poate fi considerat din familia Corinebacterium. În 1972, aceiași autori cercetează microorganismul la microscopul electronic și constată că se deosebește de membrii genului Corinebacterium ; din 1980, majoritatea autorilor îl numesc Gardnerella vaginale, numit după Herman L. Gardner, clinicianul care a descris primul caracteristicile bolii și caracterele microbiologice ale microorganismului. În prezent acest organism este numit Haemofilus vaginalis, Corinebacterium vaginale și Gardnerella vaginale.

În extrem de multe lucrări, rolul acestui organism în determinarea vaginitelor a fost controversat. Unele investigații sînt convingătoare pentru patogenitatea sa, pe cînd altele sînt sceptice.

Gardner și Dukes (1955) au atribuit un rol patogenic microorganismului în multe vaginite. Gardner (1975) declara : „Noi nu am fost niciodată preocupați din ce gen face parte organismul, dar am considerat că el este agentul etiologic în marea majoritate a vaginitelor, clasificate ca „nespecifice".

Gardner și Dukes (1955), în comunicarea lor originală, au raportat izolarea acestui organism, prin culturi, de la 129 (93%) din 138 de femei cu leucoree abundentă și la nici una din 78 de femei, care nu au nici un simptom de vaginită. Ei au instilat culturi din acest organism în vaginul a 13 femei sănătoase și au constatat numai la una dezvoltarea excesivă a unei leucorei și două au devenit purtătoare asimptomatice de Haemofilus vaginalis. La alte 15 femei fără semne de vaginită, au instilat în vagin exsudat vaginal de la bolnave care prezentau o infecție vaginală cu Corinebacterium vaginale. La 11 (73%) a apărut o vaginită nespecifică. Colorația Gram a exsudatului vaginal pune în evidență nu numai prezența cocobacilului Gram negativ, dar și absența, aproape completă, a lactobacililor. În aceste vaginite ei constată absența completă a leucocitelor polimorfonucleare, care se găsesc, de regulă, în alte infecții vaginale. Acești autori au constatat, examinînd frotiul proaspăt al femeilor cu vaginită nespecifică, prezența în număr mare a unor celule specifice pe care le-au numit *„clue cells"*. Gardner și Kaufman (1969) consideră că prezența de „clue cells" pe preparatul proaspăt indică o vaginită determinată de Haemofilus vaginalis. Akerlund și colab. (1974) au găsit „clue cells" în preparatul proaspăt în vaginitele determinate de acest organism. Ei consideră, însă, că această morfologie celulară nu este specifică. Teodorescu (1984), în vaginite nespecifice, constată cel mai frecvent Gardnerella vaginale, prezentă la 92% din femeile cu vaginită. Din 37 de femei cu vagintă nespecifică la 35 (94,6%) Lefèvre și colab. (1985) constată Gardnerella vaginale. Smith și colab. (1977) găsesc numai la 52 (44%) din 118 femei cu culturi vaginale pozitive „clue cells" pe frotiul colorat cu Gram ; acestea au fost observate și la 21 (17%) din 118 femei cu culturi negative pentru Corinebacterium vaginale. Bump și colab. (1984) determină prezența G. vaginale, prin culturi, celulele specifice „clue cells" și mirosul de pește la 270 de femei, fără simptome de vaginită. După 6 luni, în absența oricărui tratament, din 33 de femei cu G. vaginale, constată organismul numai la 5 ; din 14 cu „clue cells" se mai constată, pe preparat proaspăt, în 5 cazuri, iar mirosul de pește numai la 3 din 11 femei. Autorii conclu-

Scanned with OKEN Scanner

zionează că G. vaginale face parte din flora indigenă și *nu trebuie făcută nici o terapie cînd, incidental, este semnalat în vagin de către laborator.*

Cu toate că majoritatea medicilor leagă Gardnerella de vaginita nespecifică, similar oarecum cu legarea Ureaplasmei urealyticum și Chlamidiei de uretrite negonococice, *teoria că vaginitele nespecifice (VNS) sînt cauzate de Gardnerella vaginale a produs unele controverse în literatură.*

Sînt autori care neagă existența lui ca o entitate și se îndoiesc de rolul său patogen. Dall (1958) nu a putut izola niciodată Haemofilus vaginalis din 300 de cazuri cu leucoree. Aimes și Jones cred că pleuropneumonia like organism, întîlnită frecvent în tractul genito-urinar, este, de fapt, forma L a bacilului Haemofilus vaginalis. Ei cred că forma L este, probabil, nepatogenă.

Studiindu-se flora vaginală la 127 de paciente cu vaginite (Pheifer și colab., 1978), s-a constatat la 30, în culturi, Haemofilius vaginalis. În nici un caz acesta nu a fost găsit singur și, în consecință, el nu a putut fi socotit agentul etiologic al acestor vaginite. Tratîndu-se cu ovule cu sulfamidă aceste 127 bolnave, majoritatea s-au vindecat clinic, însă Haemofilus vaginalis nu a dispărut în toate cazurile în care vaginita s-a vindecat. În unele din cazurile tratate cu succes, la care înainte de tratament nu exista hemofilusul, după vindecare el apare în vagin. Prelucrarea statistică matematică a datelor arată că nu există nici o relație între vaginită și prezența bacilului Haemofilus vaginalis.

Alți autori socotesc că bacilul Haemofilus vaginalis constituie „flora difteromorfă de substituție", care nu reprezintă germeni potențial patogeni, ci înlocuitori ai bacililor Döderlein, care au dispărut, fiind victima unei variații importante a pH-ului, victima unei infecții sau, cel mai adesea, victima unei terapeutici.

H. vaginalis poate fi izolat de la o proporție mare de femei normale dacă utilizăm medii selective, dar concentrația microorganismului în exsudatul vaginal este mai ridicată la bolnavele cu vaginită nespecifică decît la femeile care nu prezintă simptome, dar sînt infestate cu acest microb.

Conceptul că simbioza între G. vaginale și bacteriile anaerobe ar fi responsabilă de vaginită nespecifică, sugerat de un grup de medici ai Universității din Washington, *este astăzi admis de majoritatea autorilor.* Concentrația de H. vaginalis și a speciilor de Bacteroides și peptococi anaerobi este mărită în conținutul vaginal al femeilor cu vaginită specifică, în timp ce concentrația lactobacililor este diminuată (Spiegel, 1980). Lefèvre și colab. (1985) constată rari bacili lactici la 13,5% dintre bolnave.

Problema Gardnerellei rămîne încă controversată în ginecologie și obstetrică (Colan, 1984).

Din vaginul femeilor sănătoase sau cu VNS, *dintre aerobi* s-au izolat : Escherichia coli, Proteus mirabilis și morgani, Klebsiella, Enterobacter, Streptococi (fecalis, beta hemolitic, alfa hemolitic, nehemolitic), Stafilococi (alb, piogen, aureu), Neisseria saprofită, Gardnerella vaginale, Corinebacterium difteromorf, Sarcina, Pseudomonas aeruginosa, Haemofilus influenze și parahemoliticus. Dintre *anaerobi* s-au izolat Peptococcus, Bacteroides (B. oralis, B. fragilis, B. capillosus, B. clostridiformis, B. melaninogenicus), Veillonella, Eubacterium, Clostridium (C. bifermentas, C. perfringens, C. ramosus, C. difficile), Bifidobacterium, Fusobacterium, Propionilbacterium, Lactobacilus (microaerofil). Toți sînt potențial patogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Din 37 de vaginite nespecifice Lefèvre, Jean, Averous și colab. (1985) constată Gardnerella vaginale asociată cel mai frecvent cu următorii anaerobi : Bacteroides (48,7%) (B. melaninogenicus 37,8%, B. fragilis 8%, B. oralis 3%), Peptococcus 35%, Veillonella 29%, Propionilbacterium 24%, Eubacterium sp. 22%, Peptostreptococcus 16%. Majoritatea autorilor constată un număr de 10^2–10^4 anaerobi pe mililitru de exsudat vaginal la femei sănătoase și de 10 ori mai mulți germeni la cele cu vaginite. Determinarea cantitativă a florei aerobe și anaerobe la femei sănătoase indică între 10^5 colonii/ml (Levisan, 1977) și 10^8 microorganisme/ml (Oderdenk, 1977). Toți autorii care au determinat cantitativ microflora au constatat un număr de 10 ori mai mare de germeni la femeia cu VNS.

Vaginul normal conținînd un număr mare de bacterii aerobe și anaerobe, este hazardată fixarea unui singur microb care ar determina VNS. Spiegel (1980) constată Gardnerella vaginale la 52% dintre femeile fără vaginite și la un număr asemănător dintre cele cu vaginite ; la femeile fără vaginită însă concentrația este mai mică de 10^5 colonii/ml, iar la cele cu VNS mai mare.

Aceste date susțin conceptul că *VNS reprezintă o infecție complexă, de regulă o asociație anaerob-aerobă, iar microorganismele care compun flora vaginală normală reprezintă agenții patogeni ai infecției vaginale.*

Determinarea acizilor organici ca bioprodusi ai metabolismului microbilor arată contribuția anaerobilor la determinarea vaginitei nespecifice. Spiegel (1980), prin metoda cromatografică, constată acidul butiric – produs al peptococilor – în exsudatul vaginal la 70% din 52 femei cu VNS și în nici un caz din 67 de femei sănătoase ($p<0,001$). Acidul succinic – produs de speciile de Bacteroides – este prezent în concentrație mare la 92% din 37 de femei cu VNS și în cantitate mică la 1 din 60 de femei fără semne de vaginită ($p<0,01$). Acidul acetic – produs de metabolism al G. vaginale, a fost constatat la 48% din 54 de femei fără semne de vaginită și la 96% din 36 cu vaginită. Vulvo-vaginitele nespecifice de etiologie multiplă, sînt frecvent întîlnite. În practică, 30 pînă la 50% din vaginite sînt de origine bacteriană, negonococice. Bump și colab. (1984) constată o incidență mai mică de 11,5% din 300 de femei cu vaginite.

Etiologia vaginitei, caracterizată prin scurgere vaginală, aderentă la peretele vaginal, cu miros urît, rămîne încă misterioasă (Lefèvre, 1985).

11.2. Patogenie

Patogenia vulvo-vaginitelor se poate interpreta prin modificarea factorilor biotici, determinată de o agresiune din exterior sau prin modificarea factorilor abiotici în ecosistemul vaginal, care determină înmulțirea logaritmică a unui microb, potențial patogen, existent în vagin. *Infecțiile vaginale nespecifice, deci, sînt consecința unei maladii transmisibile sexual, a unei modificări iatrogene, a florei obișnuite din vagin sau pornind de la un focar uretral sau anal.*

Inflamarea vaginului este un proces dinamic constituit din acțiunea lezantă a microbilor și/sau a toxinelor lor și din reacțiile sistemelor vascular

Scanned with OKEN Scanner

și limfatic, precum și din complexul de modificări biochimice celulare, care determină localizarea factorilor etiologici și patogenici (Letucih, 1985).

Schematizînd mecanismul complex al *„apărării vaginale"* la infecții, descris în cărțile de ginecologie putem reține trei factori esențiali : 1. aciditatea ; 2. legarea de prezența unei flore saprofite vaginale constituită din lactobacilul Döderlein și 3. legarea de asemenea de conținutul în glicogen al epiteliului vaginal, care se găsește sub dependența unor influențe hormonale. Vaginul normal, sănătos, la adulte este relativ rezistent la infecțiile produse de unii germeni care îi invadează.

În stadiul acut al colpitei, cu fenomene pronunțate de citoliză, cu descuamarea epiteliului vaginal pînă la straturile profunde, cu abundență de leucocite, cantitatea de glicogen scade mult. Activitatea glicolitică a enzimelor crește. În stadiile subacut și cronic al vulvo-vaginitei, conținutul în glicogen din vagin este, de asemenea, scăzut, cu activitate glicolitică moderat crescută a enzimelor.

În etapele incipiente de dezvoltare a procesului inflamator au loc *schimbări pronunțate ale membranelor celulare* ; se modifică permeabilitatea lor, transportul electroliților și balanța ionică. Apar, de asemenea, modificări în mitocondrii și în sistemele enzimatice ale celulelor vaginale, se modifică respirația tisulară, scade potențialul oxido-reducător.

După un timp apar *modificări semnificative ale țesutului conjunctiv*, în sectoarele vascular și nervos. Unul din simptomele tipice ale colpitei îl constituie tulburarea circulației capilare ; apare hiperemia inflamatoare, se formează, treptat, un infiltrat inflamator.

Insuficiența ovariană influențează negativ procesele fiziologice care au loc în mucoasa vaginală și determină modificări circulatorii pronunțate ale acesteia (Letucih, 1985). Procesele circulatorii și distrofice din peretele vaginal îi scad receptivitatea la estrogeni și ca urmare în conținutul vaginal scade semnificativ cantitatea de glicogen, fapt ce determină scăderea acidității exsudatului vaginal.

În patogenia procesului inflamator al vaginului, un rol important revine *stării metabolismului enzimatic din mucoasă*. Activitatea enzimelor care realizează procesele glicolitic și de oxido-reducere, se modifică în colpită, în funcție de stadiul procesului inflamator. În stadiul acut se observă o creștere a activității glucozo-6-fosfat-dehidrogenazei, lactatdehidrogenazei, glutamat dehidrogenazei și glicogen-fosforilazei, fapt care indică intensificarea glicolizei în celulele lezate ale mucoasei vaginale și activarea proceselor de regenerare. În stadiul cronic al colpitei, activitatea fermenților indicați scade, de asemenea, fapt care atestă tulburarea sistemelor enzimatice, care joacă un rol important în asigurarea funcțiilor specifice ale epiteliului vaginului (Letucih, 1985).

În patogenia vulvo-vaginitelor un rol important îl au *tulburările imunității generale și locale*. Starea imunității locale poate fi apreciată după nivelul imunoglobulinelor din mucusul cervical și din conținutul vaginal. La bolnavele cu colpită se observă o scădere a IgA, IgM și IgG. Afecțiunile generale somatice cronice și bolile organelor genitale influențează procesul inflamator vulvo-vaginal, diminuînd rezistența locală la microorganisme, inhibînd factorii imunității generale și locale (Letucih, 1985).

În cazul în care *vulvo-vaginita este determinată de un agent biologic pătruns în ecosistem*, modificările produse în vagin depind de specificita-

Scanned with OKEN Scanner

tea agentului patogen, de acțiunea exercitată de el asupra gazdei și de agresivitatea lui, pe de o parte, iar pe de alta, de reactivitatea tisulară. În cuplul agent biologic-vagin se produc modificări morfologice, fiziologice și biochimice, care de cele mai multe ori reprezintă fenomene complexe, care iau naștere din interacțiunea dintre agentul biologic și vagin.

Agentul biologic pătruns în ecosistem poate produce modificări neesențiale în biocenoză, poate determina schimbări mici sau transformări radicale sau chiar catastrofale pentru unele specii. În invazia vaginului din rect, de exemplu, datorită unei igiene personale defectuoase, cu Escherichia coli și Streptococcus fecalis (Herman și Gardner, 1974), microbii se pot dezvolta în vagin fără a schimba echilibrul în biocenoză sau se înmulțesc dacă condițiile ecologice permit, devenind specia dominantă însă coexistînd totdeauna și subasociații de stafilococi, proteus etc. (alți autori nu au constatat relații între igiena personală și frecvența izolării enterococilor din vagin). În cazul gonoreei se observă o substituție absolută a florei normale prin gonococ.

În momentul în care un agent biologic pătrunde în ecosistemul vaginal, se produc modificări metabolice atît în agentul invadant cît și în gazda sa. Agentul biologic în dezvoltarea sa în vagin, pentru multiplicare, realizează o acumulare de proteine specifice gazdei ; în acest fel, adaptarea agentului infectat la vagin depinde de introducerea de către el, sub influența gazdei sale, a unui sistem de sinteză enzimatică sau proteică, care să-i permită asimilarea proteinelor din vagin. Pentru ca agentul biologic să se dezvolte, produsele sale de metabolism liberate în vagin nu trebuie să declanșeze prea repede reacții de apărare, care să stînjenească evoluția lui.

Existența în mod invers, a posibilității ecosistemului vaginal de a reduce la parazit activitatea unui sistem de sinteză a proteinelor gazdă, va face dificilă adaptarea sau supraviețuirea agentului biologic în vagin. Sînt cazuri în care un agent patogen pătruns în vagin întîlnește anumite condiții în care nu-și poate manifesta puterea sa patogenă ; se realizează o stare de parazitism latent, în care agentul biologic se găsește într-un echilibru biologic cu gazda sa, traducînd noțiunea biologică de adaptare sau cea clinică de purtător sănătos. Insuficiența cantitativă sau calitativă a unor enzime, care să regleze producerea substanțelor ce condiționează dezvoltarea agentului biologic, limitează capacitățile invadante ale lui, punîndu-l în imposibilitate de a se dezvolta și este eliminat din ecosistemul vaginal.

Pe de altă parte, vaginul va trebui să reziste agresiunii agentului biologic, necesitate obiectivă reprezentată de faptul că parazitul nu trebuie să producă modificări (leziuni) foarte importante ale pereților vaginali, care să nu-i permită supraviețuirea.

Relațiile agent biologic – ecosistem vaginal trebuie privite și în dinamica lor, considerînd că în invazia microbiană într-un prim stadiu, acțiunea agentului biologic este în mod constant mai puternică decît reacția de apărare a gazdei și rezultatul este infecția, urmat într-un al doilea stadiu de reacția mai puternică de apărare din partea gazdei, avînd ca rezultat o limitare a acțiunii agentului biologic.

Scanned with OKEN Scanner

În cazurile în care *vulvo-vaginita este determinată de modificări în ecosistemul vaginal*, sub influența unor cauze variate (scăderea rezistenței tisulare prin atingerea mecanică sau metabolică, antibiotice etc.), în flora normală, care se găsește într-un echilibru labil, se produc schimbări cantitative și calitative. Una sau mai multe specii de microbi, considerați saprofiți, însă potențial patogeni, se înmulțesc logaritmic, producînd substanțe care irită peretele vaginal, determinînd o infecție a vaginului. Chiar bacilul Döderlein poate deveni patogen și produce o vaginită, cînd există condiții de mediu favorabile unei citolize puternice, la hiperfoliculinice, la femei cu o mare transsudație de lichid în vagin (la femei cu varice pelviene), la gravide ; baciul lactic se înmulțește logaritmic, creînd un mediu acid sub 3,5. Acesta constituind un factor de iritație, determină senzația de arsură și mîncărime. În aceste situații, pot apărea și leucocite, fapt care indică prezența unui fenomen inflamator.

Flora bacteriană implicată în vaginita nespecifică este variată, însă cel mai frecvent este discutat cocobacilul Gardnerella vaginalis. Cu toate că acest microb nu determină uretrite la bărbat, *datele epidemiologice sugerează că Gardnerella vaginalis este transmisă sexual.* Gardner și Kaufman investigînd partenerii sexuali a 101 femei infectate cu acest microorganism, demonstrează colonizarea uretrală la 91 (90%) ; toți acești bărbați nu prezentau nici un simptom. Lefèvre și colab. (1985) constată, examinînd partenerii sexuali a 37 de bolnave cu VNS, că cea mai mare parte nu prezintă nici un simptom ; la 3 (8,1%) dintre ei însă, constată o balanită, iar în 3 cazuri un prurit aproape permanent. Aceste tulburări ale bărbaților au fost corelate, cu forme plurisimptomatice de vaginite, cu evoluție prelungită, la partenere. Josey și Lambe (1976) constată o rată mare de instabilitate sexuală, printre femeile cu vaginită nespecifică, cu G. vaginale.

Swartz și colab. (1978) raportează că Corinebacterium vaginale nu determină uretrite negonococice. Ei au constatat însă acest organism în culturi uretrale, cu o frecvență apropiată la bărbații cu uretrite gonococice și negonococice și, foarte rar, la bărbații monogami. Ei concluzionează că G. vaginalis ar putea fi considerat un microorganism care se transmite sexual.

McCormock și colab. (1978) constată că experiența sexuală are o influență mică asupra colonizării vaginale cu acest microorganism ; ei îl izolează la 32,2% din 466 de femei cu experiență sexuală și la 28,6% din 56 de femei fără experiență sexuală. Datele autorilor indică, de asemenea, că el este prezent și la femeile sănătoase care nu au semne clinice evidente de vaginită. Hammerschlag și colab. (1978) efectuînd însămînțări din vagin pe medii de cultură, la 59 de fete sănătoase în vîrstă între 2 luni și 15 ani, izolează G. vaginale la 8 (13,5%) ; aceste fete nu prezentau vaginite. Cercetarea arată, de asemenea, că frecvența colonizării vaginale a fost mai mare la copiii sub 2 ani, decît la cei peste 10 ani și concluzionează că acest organism poate fi primar comensal.

Pheifer și colab. (1978) determină prezența organismului la 18 femei cu vaginită nespecifică și la 18 fără semne de infecție vaginală. Corinebacterium vaginalis a fost izolat la 17 (94%) din 18 femei cu vaginită nespecifică, iar din grupul de control numai la una (5,5%). Ei izolează microorganismul de la 27 (76,5%) din 34 de parteneri sexuali ai femeilor care prezentau vaginită cu G. vaginalis. Autorii constată de asemenea o corelație a

Scanned with OKEN Scanner

infecțiilor vaginale recidivate cu raporturile sexuale cu mai mulți parteneri. Toate aceste fapte sugerează că infecția este transmisă sexual.

Cu toate că femei fără nici un simptom pot avea vaginul colonizat cu acest organism, majoritatea cercetărilor duc la concluzia că cele mai multe femei care au microbul în colposistem prezintă semnele unei vaginite nespecifice.

Contacte sexuale frecvente pot determina vaginite. La femeile cu ecosistemul stabil, flora acidogenă normală, în special lactobacilii, competitiv, inhibă creșterea patogenilor menținînd un mediu acid. La cele cu colposistemul mai labil, schimbări mici temporare, care modifică pH-ul, sînt suficiente pentru a permite organismelor patogene (de obicei prezente în endocervix) de a înlocui flora lactică. Aceste paciente se plîng de „infecție" transmisă de partenerul sexual. În aceste situații, cînd nu poate fi găsită o boală transmisibilă sexual este posibil ca o perioadă de 6–8 ore de alcalinitate vaginală produsă de retenția lichidului seminal, să favorizeze replicarea microorganismelor potențial patogene (Friedrich, 1985). La ridicarea pH-ului contribuie și transsudatul vaginal cu pH-ul plasmei, care ajunge în cantitate apreciabilă în fluidul vaginal în timpul excitației sexuale, prin spațiile intercelulare care se comportă ca pori sau canale, fapt determinat de creșterea fluxului sanguin din peretele vaginal (Wagner, 1980).

În *timpul unui traumatism vaginal* uneori minor, descuamarea epiteliului poate determina o fisură în continuitatea sa, prin care pot pătrunde bacteriile vaginale, potențial patogene și determina infecția (Weinstein, 1983).

Enterobacteriile, ca și mulți dintre anaerobii cu habitat natural în intestin, pot determina vaginite nespecifice, *datorită unei igiene defectuoase ;* cel mai frecvent determină vaginite Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas și Serratia, asociați cu specii de Bacteroides. Aceste bacterii Gram-negative comensale în tractul gastrointestinal, ajung pe perineu, apoi în vagin și uretră ; din observații personale, aproape toate femeile prezentate la consultație, murdare de fecale în regiunea vulvo-perineală, prezintă vaginite nespecifice. Această lipsă de igienă, pe care am constatat-o relativ frecvent, nu are legătură cu profesia sau cu grija în îmbrăcăminte ; femeile foarte fardate sînt în general mai murdare.

Femeile cu infecție urinară au într-un procent mai mare germeni pe suprafața introitului și în vagin (Stamey, 1980), *infecția urinară putînd determina o vulvo-vaginită.* Flora normală a vaginului are un rol protector prevenind infecțiile cu punct de plecare în aparatul urinar. Lactobacilii au un efect de inhibare asupra microbilor uropatogeni Gram negativi, efectul maxim de excludere a lor din vagin fiind în ziua a 10-a a ciclului (Chan și Bruce, 1984). Flora normală din colposistem îl protejează împotriva microbilor uro-patogeni.

La personalul medical în infecții urinare, foarte frecvent flora microbiană este compusă din germeni de spital (Bryan și Reynolds, 1984). Foarte probabil că, frecvent, în vaginitele nespecifice ale personalului medico-sanitar, să predomine flora din spitalul în care lucrează. Infecția cu microorganisme „de spital" poate fi, teoretic, determinată și la bolnavele internate. Microbii patogeni „de spital" (Stafilococcus aureus, Stifilococcus epidermoides, streptococi din grupa D, Escherichia coli, Klebsilla, Enterobacter,

Scanned with OKEN Scanner

Proteus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia, specii de candide, mai rar și alți microbi) prezenți pe instrumentarul pentru investigații, pe mănuși sau pe mîna medicilor și studenților, pot determina vulvo-vaginite. Aceste infecții nu trebuie confundate cu *infecțiile iatrogene*, cauzate de intervenții diagnostice și terapeutice, efectuate la bolnavele internate, ca de exemplu, după leziuni determinate de specul, de mici intervenții pe col, după o histerografie etc. sau după tratamente variate generale și locale. De asemenea, nu trebuie confundate cu *vaginite care apar la paciente internate cu putere de apărare locală și generală scăzută*, la femei cu hipogamaglobulinemie, cu neoplasme, cu maladii cronice etc. ; aceste infecții vaginale sînt determinate de flora autohtonă.

Stokes (1977) consideră că *toate bacteriile, în anumite condiții, pot avea rol patogen determinînd o vaginită*. Levisan (1979), Weinstein (1983) constată că *aceleași microorganisme aerobe și anaerobe sînt prezente la pacientele asimptomatice ca și la cele cu vulvo-vaginită, dar, la acestea din urmă, există o concentrație mai mare.*

Determinîndu-se la 253 de femei cu vulvo-vaginită și la 130 asimptomatice, cu vagin curat (Osborne și colab., 1982), 9 germeni care sînt cunoscuți că determină vaginite, s-a constatat că diferența între ele este nesemnificativă pentru C. trachomatis, stafilococi din grupa B și micoplasmă ; la 9% dintre femeile cu simptome de vaginită, nu s-a detectat nici un microb ; un număr important de femei prezintă în vagin microorganisme transmise sexual, fără a avea nici un simptom. Se concluzionează că *dezvoltarea simptomelor este, în aparență, rezultatul unei interacțiuni mai complexe decît simpla transmitere a microorganismelor și că factorii care determină dezvoltarea sau lipsa simptomelor la unele femei cu microbi în vagin nu sînt încă înțeleși clar.*

11.3. Manifestări clinice

Pheiffer și colab. (1978) descriu secreția vaginală caracteristică VNS ca omogenă, puțin vîscoasă, în cantitate variată, de culoare gri-galbenă, deseori cu bule, aderentă la peretele vaginal, cu un pH mai mare de 5, cu miros dezagreabil (uneori mirosul dezagreabil este singurul simptom care aduce bolnava la medic), cu ușoară mîncărime și arsură vulvară, cu vaginul și vulva hiperemiate. Dacă predomină G. vaginalis, vulva și vaginul nu sînt inflamate, lipsesc, de asemenea, semne de iritare vulvară, mîncărimea sau usturimea.

Mirosul este determinat de amestecul de compuși organici cu greutate moleculară mică, care se vaporizează la temperatura corpului. S-au pus în evidență, în exsudatul vaginal, 14 compuși alifatici rău mirositori și 7 amine, provenite din metabolismul microbian. Sweet (1985) consideră că Gardnerella produce aminoacizi ; enzimele produse de anaerobi metabolizează aminoacizii în amine. Dintre amine, cadaverina și putresceina contribuie la intensificarea mirosului (vezi colpoecosistemul). Acesta este descris ca dezagreabil sau „de pește" și pacientele constată, frecvent, o intensificare a lui după contactul sexual ; la bolnavele cu VNS, pH-ul variază între 5 și 6,5.

Scanned with OKEN Scanner

La acest pH, aminele se prezintă sub formă de sare și nu sînt volatile. Lichidul seminal, care are un pH de 7,2–7,8, crește, temporar, pH-ul vaginal, convertind aminele în baze libere, formă în care cadaverina și putresceina devin volatile. Adăugarea de 10 KOH pe lamă este de mare ajutor în diagnosticul VNS. Pheiffer (1978) constată mirosul de pește la 67% din 54 de femei cu VNS, după tratarea picăturii de exsudat vaginal de pe lamă cu o picătură de KOH 10% și la nici una din 43 de femei cu conținut normal, iar Ansel (1981) constată la 76% din femeile cu VNS mirosul de pește, după adăugarea de hidroxid de potasiu. Lefèvre și colab. (1985) constată pe 37 de cazuri de vulvo-vaginită nespecifică, că mirosul de pește este simptomul cel mai frecvent, constatîndu-l la 92% din bolnave, pruritul la 29%, disuria la 18%, dispareunia la 22% ; cu cît boala este mai veche, cu atît simptomatologia este mai bogată.

Letucih (1985) constată *tulburări menstruale* la 45,7% din pacientele cu vulvo-vaginită nespecifică.

Aminele din exsudatul vaginal contribuie și la determinarea celorlalte simptome. Cadaverina și fenetilamina *irită mucoasa vaginală* și tegumentele regiunii vulvare și-i mărește, probabil, și sensibilitatea ; metilamina este, de asemenea, un iritant al mucoasei vaginale și vulvei. Izobutilamina poate determina eritem și vezicule la nivelul tegumentelor regiunii vulvare. Histamina produce vasodilatație, o mărire a permeabilității în microcirculație și o *creștere a exsudatului vaginal*. Bulele constatate în exsudatul vaginal sînt gaze produse de metabolismul bacteriilor anaerobe. Aminele cresc pH-ul vaginal, determinînd descuamarea epiteliului și scurgerea (Sweet, 1985).

Simptomele sînt, adesea, șterse și nu determină un disconfort ; interogate, pacientele afirmă că fac dușuri vaginale frecvente pentru igienă sau pentru că partenerii sexuali simt un miros neplăcut.

Vaginul, deseori, nu este hiperemiat. Dunkellberg (1974) sugerează că Gardnerella produce o infecție a conținutului vaginal, mai mult decît a epiteliului vaginal și că acest microorganism poate fi considerat un parazit de suprafață ; rar produce o vaginită în focar sau o vulvită. Lefèvre și colab. (1985) constată o hiperemie a vaginului la o treime din bolnave. Lipsa răspunsului inflamator al gazdei a determinat pe unii autori (Bump, Zuspan, 1984) să o numească *vaginoză*.

11.4. Diagnostic

Chiar atunci cînd simptomele sugerează o vaginită nespecifică, examenul cito-biocenotic este indispensabil.

Examenul bacteriologic al conținutului vaginal are valoare cînd se înscrie în contextul clinic dat. Bacteriologul trebuie să cunoască motivul care a determinat recoltarea. Acest fapt se realizează prin interogarea bolnavei de către medicul de laborator sau prin intermediul unor observații clinice succinte, transmise în scris de către ginecolog.

Dacă există o scurgere vaginală veritabilă, medicul bacteriolog va fi informat de caracterele leucoreei (abundență, aspect, miros, culoare), date care permit o primă orientare spre diagnostic, vîrsta bolnavei, circumstan-

Scanned with OKEN Scanner

țele de apariție (o dată cu apariția caracterelor sexuale secundare, după anumite tratamente hormonale sau cu antibiotice, în timpul unei boli contagioase, după un contact cu un partener necunoscut sau bolnav etc.). Medicul de laborator va fi informat de simptomele care însoțesc leucoreea și de cauzele locale care au favorizat scurgerea vaginală ; exemplu : constipația care realizează o stază bacteriană intestinală, favorizînd bacteriemiile etc.

Dacă nu există o scurgere vaginală, medicul de laborator va fi informat de cauza care determină solicitarea examenului bacteriologic ; un control periodic, un control după tratamentul unei infecții vaginale, pentru că partenerul prezintă o uretrită sau o iritație la nivelul regiunii balanoprepuțiale etc. Interogatoriul bolnavei este indispensabil, el permițînd de a situa prelevatul într-un context clinic, de care nu poate fi separat.

Examenul direct extemporaneu se impune înaintea oricărui examen de laborator, pentru ginecolog fiind metoda cea mai importantă și cea mai utilă de investigație ; ea are o valoare de neînlocuit. Examenul, care furnizează clinicianului date de prim ordin și care cere o oarecare obișnuință, trebuie efectuat de ginecolog, ca o parte a examenului genital.

Observarea citologiei prelevatului pe preparatul proaspăt ne arată densitatea celulară a scurgerii vaginale, stratul din care fac parte celulele descuamate (fapt important în diagnosticul infecției vaginale), plicaturarea și gruparea celulelor.

Se observă, de asemenea, prezența hematiilor și importanța reacției leucocitare.

Frotiurile colorate prin metoda May-Grünwald-Giemsa apreciază natura celulelor întîlnite și stratul din care ele s-au descuamat. Colorația pune în evidență hematiile și mucusul. Se apreciază apoi intensitatea celulară. Normal, exceptînd epoca de liniște hormonală la fetițe și la femeia în postmenopauză, în conținutul vaginal normal nu se observă decît foarte rare leucocite. În stările patologice numărul leucocitelor crește cu intensitatea reacției inflamatoare. Trebuie distinse polinuclearele neutrofile, care pot fi mai mult sau mai puțin alterate, de polinuclearele eozinofile mai rar întîlnite. Alături de polinucleare prezente la 32% din bolnave (Lefèvre, 1985), se pot observa histiocite în număr variabil. Prezența lor constituie un răspuns celular obișnuit, față de prezența unor microbi. Aceste celule stau la baza diagnosticării micoplasmei. Colorația Gram permite studiul naturii aproximative a florei bacteriene. Frotiul colorat cu fuxină Ziehl sau violet fenicat, poate pune în evidență spirochete lungi de 10–20 microni și o grosime de 0,20–0,30 microni, de aspect helicoidal, cu un număr de 3–10 spire, de dimensiuni și alură variabilă.

Antibiograma este utilă numai după izolarea și identificarea germenului patogen ; acest lucru dificil nu se face decît în scop de cercetare. Antibiograma globală, practicată pentru germenii vaginului în totalitatea lor nu este utilă, deoarece mai multe determinări efectuate în același timp, din același conținut vaginal indică sensibilități diferite.

După efectuarea examenului bacteriologic toate elementele adunate trebuie inserate într-un cadru, împreună cu datele obținute prin anamneză și examen clinic. În acest moment își arată valoarea pe de o parte interogatoriul și examenul clinic, pe de alta cunoștințele bacteriologului despre variațiile fiziologice și patologice ale citologiei și bacteriologiei vaginului.

Scanned with OKEN Scanner

Diferențierea florei normale de cea patologică prezintă dificultăți, datele autorilor fiind foarte variate. În cazul VNS diferențierea normalului de patologic cere cunoașterea ecosistemului și a biocenozei vaginale. Diagnosticul complet se poate pune identificînd speciile de microbi aerobi și anaerobi calitativ și cantitativ, după eliminarea candidozei, trichomonazei și gonocociei. Aceste investigații nu se pot face decît în scop științific. În practică se consideră patologic un exsudat vaginal dacă numărul micro-

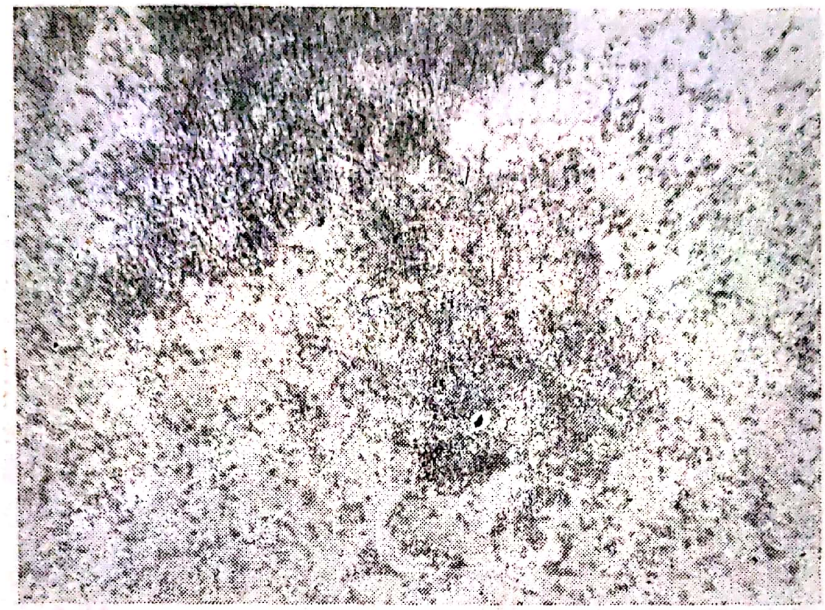


Fig. 11.1. — Celule caracteristice vaginitei nespecifice „clue cells".

organismelor, constatat la microscop, pe preparat proaspăt sau colorat este mare și determină o inflamație a peretelui vaginal sau o parte dintre simptomele vaginitei.

Cînd scurgerea vaginală patologică este amestecată cu ser fiziologic, se observă la microscop celulele epiteliale cu margini nedefinite (microbii întunecînd marginile celulelor), celule care par a fi cu granulații, „prăfuite", datorită unui număr mare de microbi atașați pe suprafața lor (fig. 11.1 și 11.2) ; cocobacilii Gardnerella se constată în număr mare și între celulele descuamate ; Sweet (1985) apreciază că în vaginita nespecifică sînt mai mult de 107 bacterii pe mililitru de exsudat vaginal. Aceste celule au fost numite de Gardner și Dukes *„clue cells"* ; aceștia considerau că sînt specifice vaginitei cu Haemofilus vaginalis. „Clue cells" apar însă și în prezența altor bacterii, ca streptococi, difteroizi, lactobacili etc., care se așază pe suprafața celulelor epiteliale.

Vontver (1981) consideră că diagnosticul VNS poate fi făcut dacă cel puțin 3 din următoarele 4 criterii sînt prezente în exsudatul vaginal : 1. o scurgere vaginală gri-omogenă ; 2. un pH mai mare de 5 ; 3. un miros de pește după adăugarea de 10% KOH ; 4. „clue cells" prezente.

În caz de simptome, și/sau semne anormale diagnosticul de vaginită nespecifică poate fi pus cu suficientă certitudine aplicînd următoarele tehnici și criterii :

1. Excluderea C. albicans, T. vaginalis, cervicitei și ectopiei cervicale.

Scanned with OKEN Scanner

2. Punerea în evidență a celulelor specifice „clue cells" la examenul microscopic, pe preparat proaspăt ; caracteristicile vaginitei nespecifice sînt celulele epiteliului vaginal acoperite de forme cocobacilare de H. vaginalis, cu limite complet mascate ; sînt prezente la 89% din bolnave (Lefèvre, 1985).

3. Degajarea imediată a unui miros de pește stricat, după amestecarea secreției vaginale cu o soluție de hidroxid de potasiu 10%. Aminele

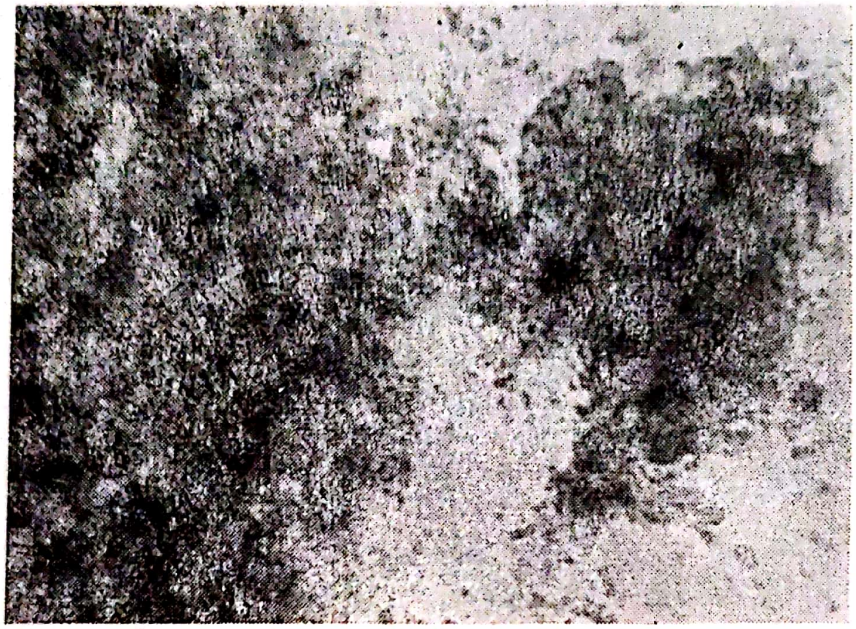


Fig. 11.2. – „Clue cells" celule acoperite de cocobacilul Gardnerella vaginale, cu margini complet mascate.

care determină mirosul, absente în exsudatul normal sau rar prezente în cantități mult mai mici, dispar după o terapeutică antimicrobiană reușită (Chen, 1979).

4. pH-ul vaginal $>$ 4,5. Ridicarea pH-ului poate fi datorită, în parte, prezenței aminelor (Holmes, 1983). După introducerea unui specul uscat (spălarea speculului cu apă de la robinet poate modifica pH-ul), cu hîrtia indicatoare de pH se determină aciditatea colposistemului. Dacă secreția este în cantitate mică, poate fi folosită o spatulă de lemn, pentru a apăsa hîrtia pe mucoasă. Mucusul cervical trebuie evitat, el fiind alcalin.

După recomandarea experților O.M.S. (1981) diagnosticul VNS se poate face cînd examenul cito-microbiologic al conținutului vaginal nu pune în evidență nici pseudofilamente nici paraziți, pe prezența a cel puțin două din următoarele caractere :

– pH-ul exsudatului vaginal $\geqslant$ 4,5 ;
– punerea în evidență a mirosului de pește ;
– prezența „celulelor indicatrice" „clue cells", la examenul microscopic.

În diagnosticul VNS nu vom recurge la identificarea germenilor prin culturi, care cer timp, sînt pretențioase și costisitoare ; ele sînt rezervate laboratoarelor, în scop de cercetare. Determinarea germenilor, în absența simptomelor, nu este utilă pentru diagnostic.

Trei teste simple și rapide, în prezența simptomelor, permit individualizarea vaginitei nespecifice : măsurarea pH-ului, testul cu potasiu și exa-

Scanned with OKEN Scanner

menul microscopic, *pe preparat proaspăt* (care este foarte fiabil). *Rezultatul acestor tehnici simple trebuie coroborat cu istoricul simptomelor și cu aspectul vaginului și al exsudatului vaginal, constatat în timpul examinării cu speculul. Determinarea germenilor și aplicarea tratamentului în absența simptomelor este o greșeală.*

Diagnosticarea vaginitei nespecifice trebuie făcută în cabinetul de ginecologie, de către medicul ginecolog.

Diagnosticul vaginitelor este dificil, la unele femei din Africa, mai rar la cele din America de Sud și Australia datorită mutilărilor rituale. În regiunea vulvară, pe linia mediană, în spatele unei cicatrici, se constată în partea anterioară a perineului un orificiu, permeabil pentru un deget. De la acest orificiu se pot palpa două canale : vaginul și al doilea canal suburetral. După această „perdea" se constată, uneori, un „depozit" albicios, păstos, în care, microscopic, se pune în evidență o floră microbiană variată, deseori blastospori și pseudofilamente. La aceste femei explorarea vaginului, colului și uretrei cu instrumentarul obișnuit, este rareori posibilă.

Mutilările rituale ale organelor genitale externe feminine se efectuează și astăzi în diferite regiuni ale pământului.

Excizia rituală este practicată pe scară largă în Egipt, Sudan, Kenya, Etiopia, Peru, Brazilia, Australia și Africa de vest și, izolat, la triburi de pe întreg întinsul globului. În unele regiuni, numai o parte din populație practică exciziile rituale ; R. Ranoud și colab. (1970) arată că din cele 9 000 de paciente consultate în Abidjan, 30% aveau practicate excizii. În trecut și în Europa s-au practicat mutilări vulvare, pe o scară mult mai mică însă. În ședința din 13 ianuarie 1861 a Societății de Chirurgie din Paris, Broca a raportat protocolul primei clitoridectomii, la o fetiță de 5 ani, „care se masturba indecent de cîtva timp". În această ședință, participanții au căzut de acord că este o operație utilă, în cazurile de masturbare la fetițe.

Riturile, tehnicile și tipurile de excizii sînt foarte variate, fapt ce a determinat pe unii autori să le grupeze în trei grade. Exciziile rituale variază de la simpla crestare a labiilor mici (în unele regiuni din Mexic), sau ablația prepuțului clitoridian (în unele triburi din Egipt), pînă la „introcizie" în care se extirpă clitorisul cu muntele Venus, labiile mari și mici, o porțiune din vagin și din perineu (tribul Pitta-Patta din Australia). Pe același teritoriu întinderea exciziei este în funcție de religia căreia îi aparține fetița respectivă ; în Sudan, de exemplu, la fetițele de religie musulmană se practică o excizie largă, care include clitorisul și ambele labii, pe cînd la mahomedane se extirpă numai labiile mici și 1/3–1/2 din clitoris.

Operatorii sînt „profesioniști" care se ocupă de circumcizia băieților, excizia femeilor și castrarea iezilor și porcilor, sau, în alte regiuni, moașe care practică mutilări rituale numai la fetițe.

Acestor intervenții rituale, care se practică între 7 și 15 ani, le-au fost atribuite scopuri igienice sau anatomice ; la femeile boșimane sau hotentote, de exemplu, la care labiile mici formează o adevărată perdea de 15–18 cm lungime, excizia pare justificată. De cele mai multe ori însă, ele au o semnificație mistică.

În Africa este obiceiul ca după prima și a doua naștere să se refacă plastia vulvei, lăsînd posterior același orificiu mic ; după a treia naștere,

Scanned with OKEN Scanner

nu se mai efectuează sutura labiilor. Femeile care se recăsătoresc își refac plastia. Prostituatele se operează periodic, micșorîndu-și orificiul vulvo-perineal.

Datorită în primul rînd hemoragiei și în al doilea rînd tetanosului, din cele 1 700 de fetițe ale cultului „Do" excizate în 1962 în regiunea Bouaké, au murit 12 (Dewhurst, 1964).

Pentru prevenirea hemoragiei, în unele triburi, cum este Nandai, clitoridectomia se practică prin cauterizare, prin aplicarea unui tăciune arzînd pe clitorisul tumefiat din ajun cu ajutorul unei varietăți de urzică. Alte triburi, în scop hemostatic prind marginile plăgii cu tijă de bambus, care se lasă pe loc timp de mai multe zile (Sequera, 1931).

11.4.1. Ulcerații genitale

Deosebit de important în diagnosticul vaginitelor nespecifice este depistarea ulcerațiilor localizate pe vagin sau col, printr-o observație clinică minuțioasă. Ele determină manifestări clinice asemănătoare vaginitelor nespecifice iar la examenul biocenotic al conținutului vaginal, efectuat „de rutină", de multe ori se constată aceiași germeni.

Agenții transmiși pe cale sexuală, care determină ulcerații genitale sînt : Haemophillus ducreyi (produce șancrul moale), Virusul herpesului, Treponema pallidum, sușe de Chlamidia trachomatis (provoacă limfogranulomul venerian) și Calymmatobacterium granulomatis (produce donovanoza). Ulcerațiile genitale pot fi provocate și de Phtirus pubis, Entamoeba histolitica, Sarcoptes, Neisseria gonorrhoeae și Trichomonas vaginalis (Grup științific O.M.S., 1978).

La același bolnav se pot izola mai mulți agenți etiologici din ulcerațiile genitale (Chapel, 1978), se pot izola multe feluri de bacterii aerobe și anaerobe, dar nu li se poate desemna nici un rol.

Dintre bolnavii care se prezintă în serviciile antiveneriene în unele regiuni ale Asiei orientale, Asiei de Sud-Est și Africii, 20–70% prezintă ulcerații genitale, o proporție mai mică în America de Sud și Antile și 3–4% din bolnavi în serviciile antiveneriene din Suedia, Anglia, Franța și S.U.A.

Diagnosticul etiologic este dificil și numeroase cazuri nu sînt depistate. În prezent un dermatolog calificat din S.U.A. care dispune de mijloace sofisticate pentru realizarea de culturi de virus, de germeni aerobi și anaerobi, este incapabil de a preciza etiologia ulcerațiilor genitale în 41% din cazuri (Chapel, 1978). Aproape 40% din ulcerațiile genitale în Vietnam în timpul războiului, au fost etichetate ca „nespecifice". Ulcerațiile genitale „nespecifice" de la tropice, corespund, probabil, unor entități clinice total diferite de ulcerațiile nespecifice din Europa și S.U.A.

Șancrul moale este cea mai răspîndită dintre ulcerațiile genitale în Asia de Sud-Est și Africa. *Donovanoza* este foarte comună în Polinezia și India și, într-un oarecare grad, în Africa orientală și Antile. *Limfogranulomatoza venerianâ* se întîlnește în întreaga lume, dar mai frecvent în Africa și Asia de Sus-Est ; cea mai mare parte a cazurilor sînt diagnosticate în momentul atingerii ganglionare și nu datorită ulcerațiilor genitale. Infecția genitală cu *virus herpetic* constituie cauza cea mai frecventă a ulcerațiilor

Scanned with OKEN Scanner

genitale în S.U.A., Anglia și Suedia. *Sifilisul* reprezintă o cauză mai rară de ulcerație genitală.

Alți autori (Holmes și colab., 1983) descriu și leziuni neulcerative la nivelul vulvei și vaginului, în cazul infecțiilor transmise sexual ca scabia, vegetații, vulvo-vaginite micotice sau Molluscum contagiosum genital.

Proporția bărbați/femei în cazurile de leziuni ulcerative variază în lucrările recente între 2 : 1 și 30 : 1. Dintre multiplii factori care contribuie la această proporție, cel mai important este faptul că bărbații au șanse mai mari de a remarca leziunile decît femeile.

Diagnostic. În țările industrializate diagnosticul diferențial al ulcerațiilor genitale, cînd traumatismele și exulcerațiile sînt excluse, de obicei se face între infecția cu virusul herpes genital simplex, sifilis și rar, șancru. Factorii epidemiologici ca achiziția infecției într-o țară în curs de dezvoltare sau de la o prostituată sau printr-un contact homosexual sau de la un individ cu o stare socio-economică scăzută, crește supoziția unui șancru, limfogranulomatoză sau donovanoză. Este axiomatică excluderea luesului prin efectuarea serologiei în toate cazurile, iar șancrul moale nu trebuie folosit ca un diagnostic de „coș de baschet", pentru leziunile ulcerative, care nu sînt atribuite sifilisului și herpesului (Holmes și colab., 1983).

Următorul ghid a fost recomandat pentru diagnosticarea unei leziuni genitale ulcerate :

1. *Dacă sînt prezente veziculo-pustule herpetice dureroase.* În aceste cazuri diagnosticul clinic de herpes este garantat, cu toate că un test serologic pentru sifilis poate fi făcut. Diagnosticul poate fi confirmat, prin izolarea virusului la 90% din pacientele cu veziculo-pustule intacte și prin frotiuri citologice (Papanicolaou) în aproximativ 2/3.

2. *Dacă ulcerele neveziculare ridică suspiciunea unui herpes sau șancru.* Dacă leziunea sau ganglionii inghinali sînt dureroși sau au alte aspecte care să sugereze herpes sau șancru, se indică încercarea de a pune în evidență virusul herpetic sau a cocobacilului Gram-negativ Haemophylus ducreyi. Culturile și citologia pentru diagnosticarea virusului herpetic sînt mai puțin sensibile în stadiul ulcerativ, decît în stadiul vezicular. Sifilisul trebuie exclus prin examenul microscopic în cîmp întunecat (ultramicroscopic) sau teste serologice, care trebuie repetate după 1–2 luni, sigur dacă inițial au fost negative și alt diagnostic nu a fost confirmat.

3. *Dacă leziunea ulcerată nedureroasă sugerează diagnosticul de sifilis,* sau dacă există date epidemiologice ca să fie suspectat un sifilis, examinarea ultramicroscopică și/sau cu contrast de fază, pot fi utilizate pentru un diagnostic prompt. Dacă acestea sînt negative sînt indicate două sau mai multe examene microscopice în cîmp întunecat în următoarele zile ; un test serologic pentru lues trebuie repetat după un an și șase luni.

4. *Dacă ulcerația genitală nedureroasă progresează,* după ce s-au efectuat testele pentru sifilis și șancru, este indicată biopsia pentru a exclude donovanoza și carcinomul.

Tratamentul ulcerațiilor genitale trebuie indicat în colaborare cu medicul dermatovenerolog.

Sindromul Behçet

Sindromul descris de Behçet este caracterizat prin prezența de ulcere genitale și orale recidivante și o inflamație oculară. Sindromul poate in-

Scanned with OKEN Scanner

clude şi alte manifestări ca artrite, tromboflebite, tulburări neurologice şi leziuni ale pielii.

Sindromul Behçet se găseşte în întreaga lume cu o frecvenţă mai mare în Estul Mijlociu şi Japonia. Frecvenţa bolii nu este bine cunoscută, dar, din studiile japoneze (Shimitzu, 1979), se poate reţine că 1 din 1 000 de persoane fac boala. Picul frecvenţei este în a treia decadă, dar poate fi întîlnit la orice vîrstă ; bărbaţii sînt afectaţi mai des decît femeile. *Etiologia nu este cunoscută* ; puţini cercetători (Letucih, 1985) consideră că el face parte din bolile de colagen.

Leziunea predominantă histopatologic este vasculară şi afectează arterele mici şi medii şi venele. Pereţii vaselor şi ţesutul perivascular sînt infiltrate, predominant cu limfocite ; se constată o îngroşare şi o proliferare a celulelor endoteliale, lumenul vaselor poate fi îngustat sau obliterat. Se poate observa de asemenea o necroză fibrinoidă şi ruperea vaselor (Vernon-Roberts, 1978).

Ulcerele sînt de obicei prima manifestare şi se întîlnesc la aproape toate pacientele cu sindrom Behçet. Aceste ulcere dureroase, de 2–10 mm, în diametru, au un centru galben necrotic şi sînt înconjurate de eritem ; sînt unice ; persistă cîteva săptămîni şi se vindecă fără a lăsa cicatrice. La femeie sînt însoţite uneori de un ulcer herpetic.

Leziunea genitală poate fi prezentă pe labie, vulvă sau pe peretele vaginal. Ulcerul vaginal este nedureros şi poate să nu fie observat fără un examen ginecologic atent. Evoluţia ulcerului genital este similară cu *leziunea orală*. *Inflamaţia oculară* recidivantă este altă manifestare obişnuită a acestui sindrom, manifestată printr-o uveită anterioară cu hipopion, conjunctivită, uveită posterioară, nevrită optică, arterită retiniană sau ocluzia venei retiniene. Leziunile oculare pot fi reversibile. *Artrita* sau *artralgiile* se întîlnesc la aproximativ 50% din pacienţi şi pot preceda, însoţi sau urma alte manifestări ale sindromului Behçet. *Tromboflebita* superficială sau profundă, migratoare şi recidivantă este observată la 25% din pacienţi. Interesarea *sistemului nervos central* este prezentă la aproximativ 25% dintre bolnavi, apare mai tîrziu în cursul bolii şi este caracterizată prin exacerbări şi remisiuni. *Leziuni ale pielii* se constată la majoritatea pacienţilor şi iau forme variate.

Examenele de laborator arată anemie, un VSH crescut şi numărul leucocitelor uşor mărit ; coagulograma arată un nivel ridicat al fibrinogenului şi al factorului VIII.

Diagnosticul sindromului Behçet se face cînd este prezentă triada : ulcer oral, ulcer genital şi inflamaţia ochiului.

Tratament eficient nu există. Se administrează, totuşi, bolnavilor prednison 40–60 mg pe zi (Gilliand, 1983) sau în doze mai mici 10–20 mg/zi la început, apoi 5–10 mg pe zi (Letucih, 1985) şi local tratament cu steroizi pînă la vindecarea leziunilor.

11.4.2. Cervicita şi endocervicita

Cervicita şi endocervicita au o importanţă deosebită în studiul vulvo-vaginitelor deoarece *pot determina aceleaşi simptome, de multe ori există o cervico-vaginită şi pentru că ele creează în colpoecosistem condiţii abiotice*

Scanned with OKEN Scanner

favorabile dezvoltării a numeroase specii microbiene, fapt ce sugerează că leziunile colului constituie o sursă de energie importantă pentru microorganismele din vagin.

Efectuarea unui examen cito-biocenotic al exsudatului vaginal, fără inspecția colului poate determina un diagnostic greșit de vaginită.

Cervicita mucopurulentă la femeie poate fi privită ca partener „liniștit" al uretritei bărbatului, fiind cauzată de aceiași agenți ; este cea mai obișnuită maladie transmisibilă sexual (Holmes și Handsfield, 1983). *Etiologia* cervicitelor mucopurulente este similară cu cea a uretritelor bărbatului ; la femeie această maladie transmisibilă sexual este dată în 2/3 de C. trachomatis, N. gonorrhoeae sau ambele ; un mic procent este dat de virusul herpes simplex și în aproape 1/3 din cazuri etiologia este obscură. În țările industrializate C. trachomatis este cauza acestei boli în aproape toate cazurile.

Cervicita poate însoți o vaginită cu C. albicans, cu T. vaginalis, cu micoplasme sau o vaginită nespecifică. Investigîndu-se 148 de femei cu endocervicită în postmenarhă, între 13 și 21 de ani, active sexual, prezentate la Clinica pentru Adolescente a Universității din San Francisco, s-a izolat la 15,5% C. trachomatis, la 5% N. gonorrhoeae, la 46% specii de micoplasme (dintre care la 79% U. urealyticum), la 12,8% Trichomonas vaginalis și la 14,2% ciuperci (Shafer și colab., 1985).

Endocervicita fără vaginită poate fi determinată de N. gonorrhoeae, de C. trachomatis și de virusul herpetic. N..gonorrhoeae și C. trachomatis produc endocervicite, cu un exsudat mucopurulent, în timp ce virusul herpetic determină concomitent endo- și exocervicită. Aspectul hipertrofic al colului în infecția cu C. trachomatis este dat de edem și infiltrația limfocitară.

Diagnosticul cervicitelor mucopurulente se face prin constatarea unei scurgeri mucopurulente prin orificiul cervical (analog cu exsudatul purulent din uretra bărbatului) sau prin punerea în evidență a unui număr crescut de polimorfonucleare pe frotiul colorat Gram, în secreția endocervicală, la paciente la care mucusul nu este vizibil (analog cu criteriul cunoscut pentru diagnosticul uretritelor la bărbați fără scurgere uretrală). Secreția endocolului poate fi exprimată prin compresiunea colului între brațele speculului sau cu valvele. O metodă simplă pentru observarea macroscopică a glerei cervicale este constatarea culorii mucusului recoltat cu un tampon de vată din endocervix ; o culoare galbenă sau gri indică prezența unei secreții infectate. Mucusul cervical colectat corect din endocol, după ce în prealabil a fost curățat colul și exsudatul vaginal îndepărtat, va fi întins pe o lamă în strat subțire și colorat Gram. Într-o arie în care frotiul este subțire și conține un strat monocelular de celule, separate între ele, se numără leucocitele. Un număr $>$ 5 polinucleare pe cîmpul microscopic, cu obiectivul 1 000 X sugerează o cervicită. *În afară de N. gonorrhoeae, C. trachomatis și virusul herpetic, nu a fost identificată nici o altă cauză a endocervicitei fără vaginită.* În *endocervicita gonococică*, diagnosticul se pune prin colorația Gram și prin culturi. Endocervicitele negonococice pot fi privite ca fiind cauzate de C. *trachomatis*, pînă cînd infecția cu acest agent va fi exclusă prin culturi. Infecția endocolului cu C. trachomatis poate fi demonstrată numai prin *izolarea organismului în culturi de țesuturi* ; metoda colorației directe și chiar colorația prin imunofluorescență sînt probe

Scanned with OKEN Scanner

lipsite de sensibilitate. „Incluziile" raportate de unii autori (Schachter, 1979 ; Boon, 1983), ca specifice, în asociere cu vacuolele citoplasmatice, nu pot fi atribuite chlamidiilor (Schafer și colab., 1985). Infecția prin *virusul herpetic* poate fi diagnosticată prin izolarea virusului din col ; el poate fi pus în evidență la 80% din femeile care prezintă o primoinfecție ; din contra, un număr mic de femei cu infecții recidivante elimină virusul prin col. Cînd nu dispunem de nici un mijloc de laborator pentru izolarea virusului herpetic, acesta poate fi pus în evidență prin coloratia Papanicolaou, la aproximativ 50% dintre femeile cu cervicite, determinate de acest virus.

Tratament. Dacă nu avem posibilitatea de a izola C. trachomatis pe culturi de țesuturi, dacă examenul clinic nu sugerează o leziune herpetică, și dacă pe culturile pentru gonococ nu crește N. gonorrhoeae, în endocervicitele mucopurulente negonococice, se va administra tetraciclină, antibioticul de elecție în infecțiile cu chlamidii (așa cum se recomandă și pentru uretrită negonococică la bărbat). Se recomandă 2 g pe zi, timp de o săptămînă. La gravide se indică eritromicină, în doză de 500 mg, de 2 ori pe zi (1 g în 24 de ore), timp de două săptămîni sau 2 g pe zi, în patru prize, 7 zile. În cazul izolării N. gonorrhoeae se face tratament cu penicilină (vezi vaginita gonococică). În endocervicita herpetică nu există încă nici un tratament activ. Bărbații parteneri sexuali ai femeilor cu cervicită negonococică, trebuie examinați pentru uretrită negonococică sau alte maladii transmisibile sexual. Dacă nu este posibilă efectuarea unei culturi pentru C. trachomatis, partenerul este bine să fie tratat chiar în absența uretritei.

Ectopia cervicală. Cervicita adevărată trebuie diferențiată de ectopia cervicală care este adesea greșit interpretată ca „eroziune cervicală". Ea este dată de prezența ectopică a unui strat de celule cilindrice ale epiteliului endocervical pe exocol și are o culoare mai roșie decît stratul de 20 de celule subțiri ale epiteliului scuamos. Orificiul cervical conține un mucus clar. Colposcopic se poate constata că epiteliul este intact, neulcerat. Ectopia este prezentă, în mod obișnuit, la începutul adolescenței, apoi gradat are loc o metaplazie scuamoasă, care înlocuiește epiteliul cilindric ectopic. Folosirea contraceptivelor orale sau sarcina favorizează persistența sau reapariția ectopiei. Ectopia poate determina creșterea scurgerii vaginale, dar nu necesită tratament ; electrocauterizarea nu este recomandată. Există părerea că prezența ectopiei face colul mai susceptibil la infecția cu N. gonorrhoeae și C. trachomatis.

11.5. Complicații

Complicațiile vaginitelor nespecifice sînt numeroase, putînd determina infecții ascendente atît la nivelul aparatului genital, cît și a celui urinar, peritonite generalizate și septicemii. Complicațiile determinate la femeia gravidă și la nou-născut sînt deosebit de importante.

Asupra complicațiilor determinate de G. vaginale au fost controverse. Gardner și Dukes au considerat că datorită prezenței lui în vaginul femeilor sănătoase, datorită faptului că nu determină o reacție inflamatoare a epi-

Scanned with OKEN Scanner

teliului vaginal și că biopsia vaginală nu prezintă o reacție inflamatoare subepitelială, G. vaginalis nu depășește niciodată vaginul, nu este invaziv. Rotheram și Schick (1969) într-un studiu pe 34 de cazuri de *avorturi septice*, identifică cinci paciente cu culturi pozitive pentru Corinebacterium vaginale. Plot (1971) raportează *corioamniotite* și *septicemie neonatală* prin Corinebacterium vaginale. Corney (1975) arată că G. vaginalis poate fi cauza *septicemiei puerperale*. Monif și Baer (1974) prezintă 13 paciente cu septicemie, iar Venkataramani (1980) raportează 29 de cazuri de bacteriemie cu G. vaginalis, 19 dintre acestea fiind femei în postpartum, iar 6 cu avorturi septice. La Spitalul Universitar din Washington, G. vaginalis a fost microbul cel mai frecvent izolat de la *pacientele febrile în postpartum*. Din cazurile de bacteriemie din acest spital, la 29% a fost izolat G. vaginalis ; de asemenea, a fost pus în evidență în sîngele nou-născuților febrili ; Monif și Baer (1974) consideră că, datorită slabei patogenități și sensibilității mari la agenții antimicrobieni obișnuiți, acest organism nu poate explica determinarea infecțiilor puerperale și că nu trebuie trecută cu vederea posibilitatea de a acționa împreună cu un anaerob, pentru a produce septicemia ; în aceste cazuri patogenitatea acestor două organisme poate fi nu numai sinergică dar și aditivă.

Inflamațiile pelviene sînt strîns legate de maladiile transmisibile sexual. S-a calculat în S.U.A. că în 1977, 12,5% din toate femeile în vîrstă de 15 la 33 de ani au suferit de inflamații pelviene. La femeile fără activitate sexuală, la călugărițe de exemplu, nu se întîlnesc decît salpingite tuberculoase sau secundare unei apendicite (Stammer, 1941). În 1964, Viberg subliniază că, dintr-un lot mare de femei consultate, nici una dintre bolnavele cu inflamații pelviene nu a fost virgină. La aproape toate bolnavele, cărora, prin laparotomie, li s-a confirmat diagnosticul de infecție tubară, examenul clinic a relevat prezența unei vaginite, iar în exsudatul vaginal s-au pus în evidență microorganisme, cunoscute ca fiind transmise sexual. La parturientele care au în vagin streptococi din grupul B, cînd nașterea are loc prin cezariană, infecția pelviană este mult mai frecventă și mai severă (Minkoff, 1982). Frecvența infecțiilor pelviene, la femeile care au născut prin operație cezariană, a fost de 9% în lotul gravidelor cu culturi vaginale pozitive pentru streptococi din grupul B și numai 3% dintre cele cu culturi negative (Robitt și colab., 1985). La 90% din femeile cu procese cronice anexiale operate, s-a izolat din focarul inflamator anexial o floră identică cu cea din exsudatul vaginal (Ankirskaia, 1972). În infecțiile pelviene, incidența infecției mixte este de trei ori mai mare decît a celei strict anaerobe (Ardeleanu, 1984).

Una din cauzele *infecțiilor urinare* o reprezintă vulvo-vaginita. Femeile cu infecție urinară, au într-un procent mai mare germeni uro-patogeni la nivelul vulvei (Stamey, 1980), vaginului (Stamey, 1975), în regiunea perineală (Bruce, 1975) și la nivelul uretrei (Marrie, 1980). La nivelul vulvei, în aria periuretrală, flora este constituită în special din enterococi, coli, epidermoides și streptococi ; toți pot determina o infecție urinară (Pfan, 1981). Dintre femeile care fac infecții urinare la 90%, în vagin este prezentă o floră similară cu cea care a indus infecția urinară ; prezența acestei flore precede instalarea celei uretrale (Gravett și colab., 1983).

Enterobacteriile reprezintă flora predominantă a vulvei și uretrei la femeile în menopauză care fac infecții urinare repetate ; la acestea s-au

Scanned with OKEN Scanner

constatat enterobacterii la 68% la nivelul vulvei, la 60% în vagin și la 42% în culturile din uretră. În lotul martor de femei sănătoase, enterobacteriile s-au constatat la 6% în regiunea vulvară, la 2% în vagin și la 3% în uretră (Pfan, 1981).

La femeie, ca și vulva, orificiul extern al uretrei, datorită apropierii de anus, este frecvent colonizat de bacili Gram-negativi din colon. Traumatismul uretrei, în timpul contactului sexual, poate cauza introducerea bacteriilor în uretră de unde, datorită scurtimii ei (aproximativ 4 cm), ajung ușor în vezică.

Culturile vaginale și vulvare la femeile cu uretrite recidivante au arătat la 10% $> 10^5$ bacterii Gram-negative pe ml și la 20% $> 10^4$ pe ml ; nici o femeie fără uretrită nu a avut 10^5 microbi/ml și numai excepțional s-au constatat 10^4 microbi/ml (Stamey, 1980) ; de multe ori o astfel de colonizare este preludiul unei noi infecții.

Flora normală vaginală are un rol protector asupra aparatului urinar. Colonizarea uretrei cu microbi nepatogeni din vagin protejează aparatul urinar împotriva microbilor uro-patogeni ; are loc o excludere competitivă a uropatogenilor (Mackowiak, 1982).

Cervico-vaginitele constituie prima cauză a infecțiilor materno-fetale (Colan, 1984). Infecțiile vaginale pot fi originea unor grave complicații materno-fetale în cursul sarcinii, a nașterii sau în postpartum. La *femeia gravidă* complicațiile determinate de vaginite sînt numeroase. O analiză retrospectivă a 50 de cazuri de avorturi incomplete septice, efectuată într-un spital din Republica Sud-Africană (Botes, 1971), arată că dintre femeile care nu au făcut nici o complicație, 14% prezentau vulvo-vaginite, din cele care au rămas cu anexite 57%, iar din cele care au prezentat pelviperitonite postabortum 71% prezentau infecții vaginale. Cel mai frecvent s-a izolat din vaginul femeilor infectate bacilul coli și anaerobi nesporulați, proveniți din tubul digestiv.

La femeile care avortează și au Clostridium perfringens în colposistem riscul ca avortul să devină septic este de 10 ori mai mare decît la cele care avortează, dar nu au în biotopul vaginal acest microb (Sîrbu P., Cjucă Tr., Ardeleanu I., 1977). Un studiu efectuat în Spitalul Colentina (Voilescu M., Păun L., Dancu I., 1975) subliniază faptul că izolarea bacteriilor anaerobe din aparatul genital feminin, în cazul avorturilor septice, în București, crește de la un an la altul. În cazurile cu avort septic, energia disponibilă în biotop crește. Fragmentele ovulare modificate care persistă în uter timp suficient pentru a permite incubarea germenilor anaerobi, constituie o nișă ecologică nouă, neocupată de microbi. Nu toți microbii din vagin, însă, reușesc să se instaleze în noul habitat ; el reprezintă *optimum ecologic* pentru C. perfringens, în care oul lezat prezintă o înmulțire exponențială, explozivă. În acest moment echilibrul de asociație dintre bacilii anaerobi și restul biocenozei vaginale se rupe, C. perfringens devenind specia dominantă. Frotiul direct caracteristic, indică frecvenți bacili Gram pozitivi, cu o reacție inflamatoare absentă sau slabă, iar pe prima placă de dispersie apar multiple colonii de C. perfringens. Acest aspect a fost constatat la 24,77% din 109 avorturi septice investigate (Ardeleanu, Sîrbu, Ciucă, 1975).

Infecția amniotică are loc, în marea majoritate a cazurilor, cu microbi din vagin. Puțin cunoscut în urmă cu 15 ani, *streptococul din grupa B* se pare că a devenit cel mai important germene patogen la femeia însărci-

Scanned with OKEN Scanner

nată ; el reprezintă în prezent prima cauză a infecției amniotice (41,3%) (Colan, 1984) ; streptococii anaerobi sînt întîlniți cel mai frecvent (în 92% din cazuri) (Tessier, 1983) ; urmează alte tipuri de streptococ (26%) ; anaerobi (25%), bacili Gram negativi 4,9%. Streptococul B colonizează vaginul la 10–30% din femei – însărcinate sau nu – după diferiți autori. Acest loc preferențial se explică prin adezivitatea lui specifică la mucoasa vaginală. El nu antrenează, de obicei, nici o manifestare patologică. Frecvența sa în vagin nu se modifică nici cînd se asociază cu o leziune de col, nici datorită hiperacidității vaginale din sarcină, dar poate trece prin membranele intacte în lichidul amniotic. Pasajul membranelor intacte este dovedit, de altfel, pentru bacterii ; Ankirskaia și colab. (1984) constată o floră similară în vaginul mamei și în lichidul amniotic.

În mod natural, lichidul amniotic prezintă o pronunțată activitate antibacteriană. Acest efect este redus sau chiar dispare cînd lichidul amniotic devine meconial ; după unii autori, în aceste condiții, traversarea membranelor intacte și colonizarea bacteriană a lichidului amniotic este chiar facilitată. Infecția determină eliberarea de prostaglandine la nivelul membranelor extraplacentare, care induc declanșarea prematură a travaliului. Majoritatea bacteriilor care produc corioamniotita, conțin concentrații mari de fosfatază A_2, enzimă care facilitează producerea de esteri ai acidului arahidonic, din fosfolipidele membranelor extraplacentare. Aceștia sînt transferați rapid în PGE_2, care determină dilatația colului și PGF_2 care inițiază contracțiile uterine ; aceste prostaglandine acționează pe fibra musculară la orice vîrstă gestațională.

Cercetîndu-se din punct de vedere bacteriologic, lichidul amniotic recoltat prin puncție abdominală sau prin puncționarea membranelor în cursul operației cezariene, la 80 de gravide, s-a remarcat o corespondență perfectă între flora vaginului și germenii obținuți în culturile din lichidul amniotic (Ciortoloman și colab., 1984). Asanarea infecției vaginale, la gravidele la care aceasta era prezentă, a permis reducerea la zero a infecției puerperale, reducerea morbidității și mortalității fetale și ameliorarea indicelui de prematuritate. Bacteroides a fost constatat în lichidul amniotic la pacientele cu travaliu prematur (Bobett și colab., 1982). Minkoff (1984) constată nașteri premature la 41,7% din gravidele cu specii de Bacteroides în vagin și numai la 23,6% din cele fără. Organismele anaerobe produc o cantitate însemnată de fosfolipază A_2 ; această enzimă joacă rol în producerea prostaglandinelor, care induc travaliul.

Picul incidenței infecției fluidului amniotic, se constată între a 20-a și a 26-a săptămînă a gestației, fapt ce sugerează că prematuritatea este legată de infectarea lichidului amniotic, mai devreme decît în ultimul trimestru. *Flora vaginală la începutul primului trimestru, poate furniza un indiciu important asupra riscului de prematuritate.* Probabilitatea ca o gravidă să aibă un travaliu prematur, în cazurile analizate de Minkoff și colab. (1984), a fost de 26% cînd specii de Bacteroides sînt prezente în vagin și numai de 19% dacă sînt absente.

Regan și colab. (1981) investigînd 6 706 de femei însărcinate, constată streptococul B în vagin la 13,4% ; la aceste gravide nașterile premature sînt de trei ori mai frecvente, decît la cele care nu au microbul în vagin.

Ruperea prematură a membranelor este datorată, frecvent, unei vaginite nespecifice. Platt (1971) consideră că Gardnerella vaginale poate de-

Scanned with OKEN Scanner

termina ruperea prematură a membranelor. Minkoff și colab. (1984) constată în vagin specii de Bacteroides la 37,5% dintre pacientele cu ruptură prematură a membranelor și la 24,3% dintre cele fără ruptură prematură de membrane, S. epidermoides la 90% din cele cu ruptură prematură a membranelor și la 72,3% cu nașteri la termen, S. aureu la 5% dintre cele din primul grup și la 7% din gravide fără ruptură prematură a membranelor. Pacientele care au prezentat Bacteroides în vagin au născut copii mai mici, au avut mai frecvent nașteri premature și ruptură prematură de membrane. Ei nu au constatat nici o legătură între ruperea prematură a membranelor și prezența streptococului beta-hemolitic în vagin. Regan și colab. (1981) consideră că ruptura prematură a membranelor, este un factor de risc pentru făt, cînd gravida prezintă streptococi din grupul B în vagin. Robitt și colab. (1985) investigînd 718 gravide la Centrul Medical al Armatei din Colorado, constată la 11,3% streptococi din grupa B în vagin. Ruperea prematură a membranelor s-a produs la 6% dintre femeile cu streptococi din grupul B în vagin și numai la 2% dintre gravidele din lotul martor, cu culturi din vagin negative. La gravidele cu membrane rupte, din lichidul amniotic, Achim și colab. (1984) izolează cel mai frecvent E. coli (43% din cazuri), stafilococ patogen, streptococ, Klebsiela ; în 63% din cazuri au fost izolați mai mulți germeni. *Ruperea prematură a membranelor este corelată cu prezența microorganismelor în vagin înainte de al treilea trimestru, în săptămînile 20 și 26 și nu de infecția vaginală din ultimul trimestru.*

Pe 3 000 de gravide cu ruptură a membranelor s-a constatat (Tessier, 1983), că riscul infecției crește cu durata ruperii membranelor, fiind de 5% între 6 și 12 ore și 30% la 48 de ore de la ruperea lor ; această creștere nu a fost însoțită de o contaminare sau o infecție fetală prin streptococ B ; copilul riscă deci de a se contamina cu streptococ B în cursul sarcinii sau în timpul nașterii normale.

Riscul de a avea o naștere prematură, o ruptură prematură a membranelor, copil mai mic de 2 500 g la naștere, este în funcție de flora vaginală.

Infecțiile neonatale sînt cel mai frecvent datorate biocenozei vaginale. Ankirskaia și colab. (1984), imediat după naștere constată o floră similară în vaginul mamei și la nou-născuți, cu manifestări clinice ale infecției intraamniotice.

Colonizarea vaginului cu streptococ β-hemolitic din grupul B este semnalată din ce în ce mai frecvent, în țările dezvoltate incidența lui crescînd paralel cu creșterea altor maladii transmisibile ; (jumătate din partenerii acestor femei prezintă o colonizare uretrală cu streptococ de același serotip – Knox, 1979) ; nou-născuții pot fi contaminați în timpul nașterii din vagin de la anus sau uretră. Se estimează că 1% din nou-născuții mamelor infectate, prezintă tulburări precoce (detresă respiratorie acută, apnee, septicemie sau meningită) sau tardive (meningită, celulită, artrită, osteomielită și otită). Aproximativ 50% din cei care fac o maladie precoce, mor chiar cu tratament cu antibiotice, iar mulți din cei care supraviețuiesc rămîn cu sechele neurologice. Pasnick și Mead (1980) au făcut culturi vaginale la 1 213 gravide și au constatat la 124 streptococ B. Dintre acestea 81 au născut copii care s-au comportat normal și nu au fost investigați. Din 43 de copii contaminați cu streptococ B, 19 au fost infectați ; dintre aceștia 10 au prezentat manifestări clinice grave, dintre care 5 mortale.

Scanned with OKEN Scanner

La prematuri aceste infecții sînt mai frecvente (Robitt și colab., 1985). Pentru prevenirea acestor vaginite este necesară o punere la punct a unei strategii preventive, fondată pe metode imunologice sau chimioterapice (Comitet O.M.S., 1982).

Faptul că după majoritatea statisticilor, în jur de 8% dintre gravide au în vagin culturi pozitive pentru streptococ din grupa B și că dintre ele 6% prezintă complicații la naștere, sugerează că determinarea prenatală a acestui microorganism la toate gravidele nu este economică, procentul de complicații fiind foarte mic (Robitt și colab., 1985).

Colonizarea vaginului cu streptococi din grupul B poate fi un factor etiologic în nașterile înainte de termen. Regan și colab. (1982) constată nașteri premature (< 32 săptămîni) la 5,4% dintre femeile cu streptococ din grupa B în vagin și la 1,8% din populația generală. La rezultate similare ajung și Robitt și colab. (1985) ; 8% față de procentul general de prematuritate de 3%. Tratamentul antibiotic pe cale generală sau locală înainte de naștere, antrenează o diminuare a riscului, dar eradicarea vaginului, dacă este aproape totdeauna rapid obținută, chiar cu doze mici de penicilină, nu este niciodată durabilă și recidivele sînt constante (Colan, 1984). Mai mult, un asemenea tratament sistematic, riscă de a selecționa alți germeni, la fel de agresivi. Un astfel de tratament presupune practicarea unor examene bacteriologice repetate la sfîrșitul sarcinii.

Bacilii Gram negativi dețineau în urmă cu mulți ani primul loc în infecțiile neonatale. Predominanța actuală a streptococului B nu poate fi explicată în întregime ; diminuarea administrării sistematice profilactice a antibioticelor de tipul ampicilinei și cefalosporinei în ruptura prematură a membranelor, intră în discuție.

Ruptura părților moi la naștere este frecvent determinată de prezența unei vaginite. Vaginul dureros la tactul vaginal în timpul travaliului, indică, foarte probabil, existența unei vaginite și faptul că parturienta va avea o ruptură de vagin.

Din 40 de femei în *puerperalitate*, cu toate că la mai mult de jumătate s-a constatat o floră aerobă și anaerobă în cavitatea uterină, numai 3 au făcut endometrită (Zhuchenko și Abramova, 1985).

La 3 zile de la naștere, 98% din nou-născuți într-o clinică din Iași, prezentau în faringe stafilococ nepatogen și streptococ viridans, floră decelată concomitent în vaginul mamelor (Viță și colab., 1972).

11.6. Tratament

Tratamentul vaginitei nespecifice este, în general, înșelător ; nu sînt rare bolnavele care, după un tratament bine condus, revin de mai multe ori pentru aceleași simptome.

Apariția vulvo-vaginitelor microbiene negonococice se poate produce în două feluri :

– *prin schimbarea condițiilor abiotice din ecosistemul vaginal*, care, în mod direct sau indirect, pot favoriza sau defavoriza o specie sau alta, producînd de cele mai multe ori transformări profunde în biocenoza vagi-

Scanned with OKEN Scanner

nală ; echilibrul dinamic se rupe, o specie existentă în biocenoză dezvoltîndu-se mult, în detrimentul celorlalte, cu apariția unei vulvo-vaginite sau, datorită schimbării condițiilor abiotice, vaginul nu se mai poate opune pătrunderi în ecosistem a microbilor de origine intestinală (colibacilul, enterococul și proteusul), rinofaringiană (corinebacterium, pneumococ și stafilococ) sau cutanată (streptococ și stafilococ), care determină o vulvovaginită ;

– *prin introducerea în biocenoză a unor specii noi*, de cele mai multe ori prin contact sexual la adulte sau de pe mînă și diferite obiecte la fetițe.

Încadrarea infecției vaginale în una din aceste grupe este primul gest care trebuie făcut de clinician ; de ea va depinde tratamentul de bază al vulvo-vaginitei.

Succesul terapiei depinde de izolarea și tratamentul specific al microbilor care au determinat vulvo-vaginita și de menținerea mecanismului optim de apărare al vaginului.

In vaginitele nespecifice s-au efectuat tratamente foarte variate, cu sulfamide și aproape toate antibioticele.

Cu *sulfamidă* – cremă – Heltai (1959) vindecă 49% dintre femeile cu vaginită nespecifică. Pheiffer (1978) raportează că la 6 din 7 femei cărora s-a administrat sulfamidă în vagin, simptomele au persistat după tratament. Ovulele sau crema vaginală cu sulfamide nu sînt eficiente, deoarece sulfamidele nu au acțiune asupra Gardnerellei și nici asupra a numeroși anaerobi *in vitro*.

Cu *tetraciclină* intravaginal Gardner și Dukes (1955) raportează rezultate bune la 97% din bolnavele cu VNS. Pheiffer (1978) constată că numai 2 din 15 bolnave cu VNS s-au vindecat, după tratament local cu tetraciclină. Numeroase sușe de H. vaginalis sînt rezistente la tetraciclină *in vitro*.

Lee (1977), Rodgers (1978) vindecă toate femeile cu VNS tratate cu 2 g *ampicilină* pe zi timp de 5 zile, Holmes (1983) administrînd 500 mg de 4 ori pe zi, 7 zile, îi constată eficiența în 40–50% din cazuri, iar Pheiffer (1978) observă ameliorarea simptomelor numai la 33% din pacientele tratate ; din experiența personală procentul de vindecări, prin tratamentul cu ampicilină este mult mai mic, nedepășind 20% din pacientele tratate. De altfel, Bacteroides fragilis, anaerob foarte frecvent constatat în vagin, este rezistent datorită betalactamazei. Cele mai bune rezultate se obțin cu *metronidazol*. Tratamentul minut cu 2 g într-o singură doză, așa cum se folosește în trichomonază este puțin activ. Pheiffer (1978) obține vindecarea vaginitei la 80% din paciente tratate cu 1 g metronidazol pe zi, timp de 7 zile. Majoritatea autorilor recomandă 3 comprimate a 250 mg de metronidazol pe zi (cîte unul la 8 ore), timp de 7–10 zile. Terapia cu metronidazol este nerecomandată de unii autori, datorită acțiunii mutagene asupra bacteriilor, fapt ce reflectă un potențial carcinogenetic. Cu toate acestea potențialul carcinogen la om nu a fost constatat. Beard (1979) nu a observat creșterea procentului de tumori la femei urmărite 9–18 ani, după tratamentul cu metronidazol, în comparație cu un lot de control.

Teoretic, supraviețuirea organismelor aerobe este mărită de prezența organismelor anaerobe, care inhibă mecanismele de apărare ale gazdei. Metronidazolul, un medicament excelent pentru anaerobi îi elimină (excepție fac Propionilbacterium care este rezistent la metronidazol), apoi are loc o

Scanned with OKEN Scanner

fagocitare a aerobilor. Aceasta este probabil raţiunea pentru care metronidazolul este util în eradicarea Gardnerellei (Ingham, 1977).

Medicamentele cele mai active par a fi cele care acţionează asupra florei anaerobe. Metronidazolul este cel mai eficace, dar raportul beneficiu/risc este încă nerezolvat. Tratamentul vaginitei nespecifice cu 3 comprimate a 250 mg metronidazol pe zi, timp de 7 zile, nu a fost aprobat în S.U.A., datorită toxicităţii sale potenţiale.

Vaginitele nespecifice sînt infecţii polimicrobiene. Pentru aceasta, *în tratamentul local* trebuie alese asociaţii de antibiotice, care pot realiza un spectru cît mai larg, din care să nu lipsească un medicament cu acţiune asupra anaerobilor, orientîndu-se după bacterioscopia directă şi simptomatologia clinică.

Colonizarea asimptomatică a uretrei cu H. vaginalis poate fi pusă în evidenţă la cea mai mare parte a bărbaţilor, parteneri ai femeilor cu vaginită nespecifică şi care pot contribui la reinfectarea femeii. Trebuie studiată *necesitatea eventuală a tratamentului partenerului* femeilor cu această afecţiune (Comitet experţi O.M.S., 1978). Unii autori (Jorey, 1976 ; Pheiffer, 1978) recomandă ca partenerul sexual să fie tratat concomitent.

Akunţ şi Erzinkian (1984) de la Institutul de Medicină din Erevan, raportează rezultate excelente în tratamentul vaginitei nespecifice, administrînd de 2 ori pe zi 8–15 zile, preparatul Narine, care conţine *culturi de bacili acidofili* tulpina 317/402, numită convenţional Er-2, microaerofilă, cu proprietăţi vitaminosintetizante (îmbogăţeşte laptele acrit cu vitamina C, tiamină, biotină, acid folic, riboflavină) şi care produce substanţe ce inhibă creşterea şi dezvoltarea stafilococului aureu şi Escherichiei coli 113. Sub acţiunea bacteriilor acidolactice numărul microorganismelor din vagin scade mult, stafilococii şi streptococii dispar, la fel leucocitele. La toate cele 157 de gravide tratate s-a constatat o ameliorare marcată a simptomelor : hiperemia mucoasei vaginale a dispărut, scurgerea vaginală s-a redus mult, au dispărut senzaţia de arsură şi pruritul, s-au normalizat somnul şi apetitul. Rebedea şi colab. (1984) raportează o ameliorare clinică la 12 din 14 bolnave tratate cu Solcotrichovac (suspensie de lactobacili).

Duşurile vaginale nu sînt recomandate. Acestea schimbă condiţiile abiotice din ecosistem şi dinamica fragilă a biocenozei, prin înlăturarea bacililor lactici, creînd condiţii pentru dezvoltarea altor populaţii din ecosistem. În S.U.A. anchetîndu-se prin scrisori 800 de medici ginecologi asupra utilităţii duşurilor vaginale, 87,8% le-au dezaprobat iar 7% s-au abţinut.

Bujor şi Alexan (1983) recomandă totuşi, asociat tratamentului „de bază", tratament fitoterapic adjuvant, „cu plante specifice pentru leucorei" ; se indică spălături vulvo-vaginale o dată sau de două ori pe zi cu Flores Calendulae (flori de gălbenele) infuzie cu 4 linguri de flori la un litru de apă ; Flores Lamii albi (flori de urzică moartă albă) sau Flores Chamomillae (flori de muşeţel) 50 g la un litru de apă.

Calea de administrare cea mai indicată în tratamentul vulvo-vaginitelor nespecifice

Prin studii de farmacocinetică s-a determinat (Ciucă Tr., Toader M., 1972–1975) distribuţia substanţelor marcate în viscere, inclusiv în peretele vaginal după administrarea lor în vagin, prin gavaj, intrarectal şi intravenos.

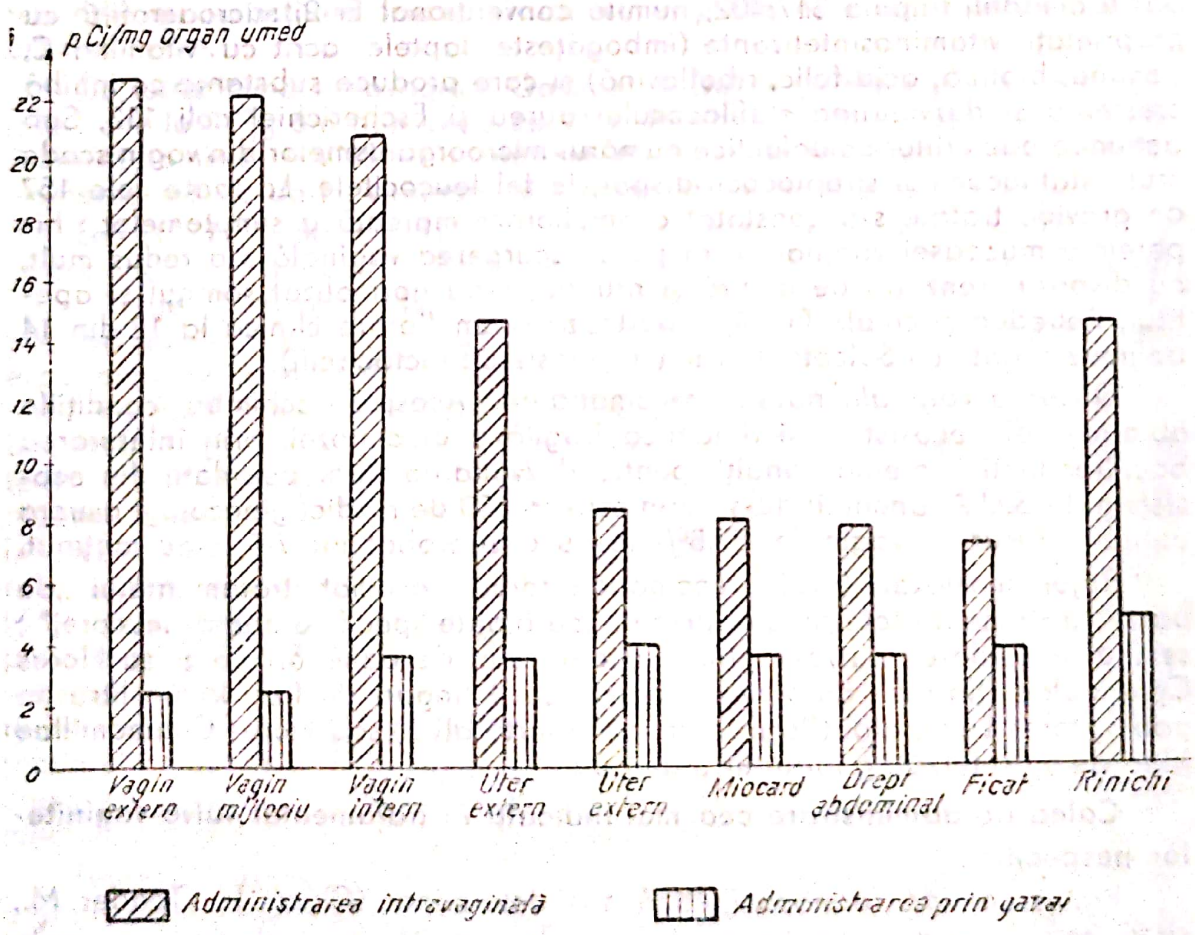
Scanned with OKEN Scanner

Cercetarea a fost efectuată pe 107 șobolance albe, prepubere, adulte și gravide cărora li s-a introdus în vagin, prin gavaj, intrarectal sau intravenos ^{131}I, ^{134}Cs, ^{59}Fe sau ^{32}P. La intervale variate de timp, animalele au fost sacrificate recoltîndu-li-se fragmente din peretele vaginal, din col, din coarnele uterine, din ovare, ficat, splină, drept abdominal, sînge etc. Fragmentele de organe și sîngele, recoltat pe o hîrtie de filtru, au fost cîntărite la balanțe de torsiune.

Radioactivitatea probelor care conțineau ^{131}I, ^{134}Cs sau ^{59}Fe s-a determinat cu un contor de scintilație, cu cristal puț de NaI (Tl) și numărător F.H. Concentrația ^{32}P în fragmente de organe a fost măsurată la o instalație F.H. 407 2π, cu circulație de gaz. Activitățile relative constatate au fost transformate în activități absolute, exprimînd rezultatele în pCi pe mg de probă.

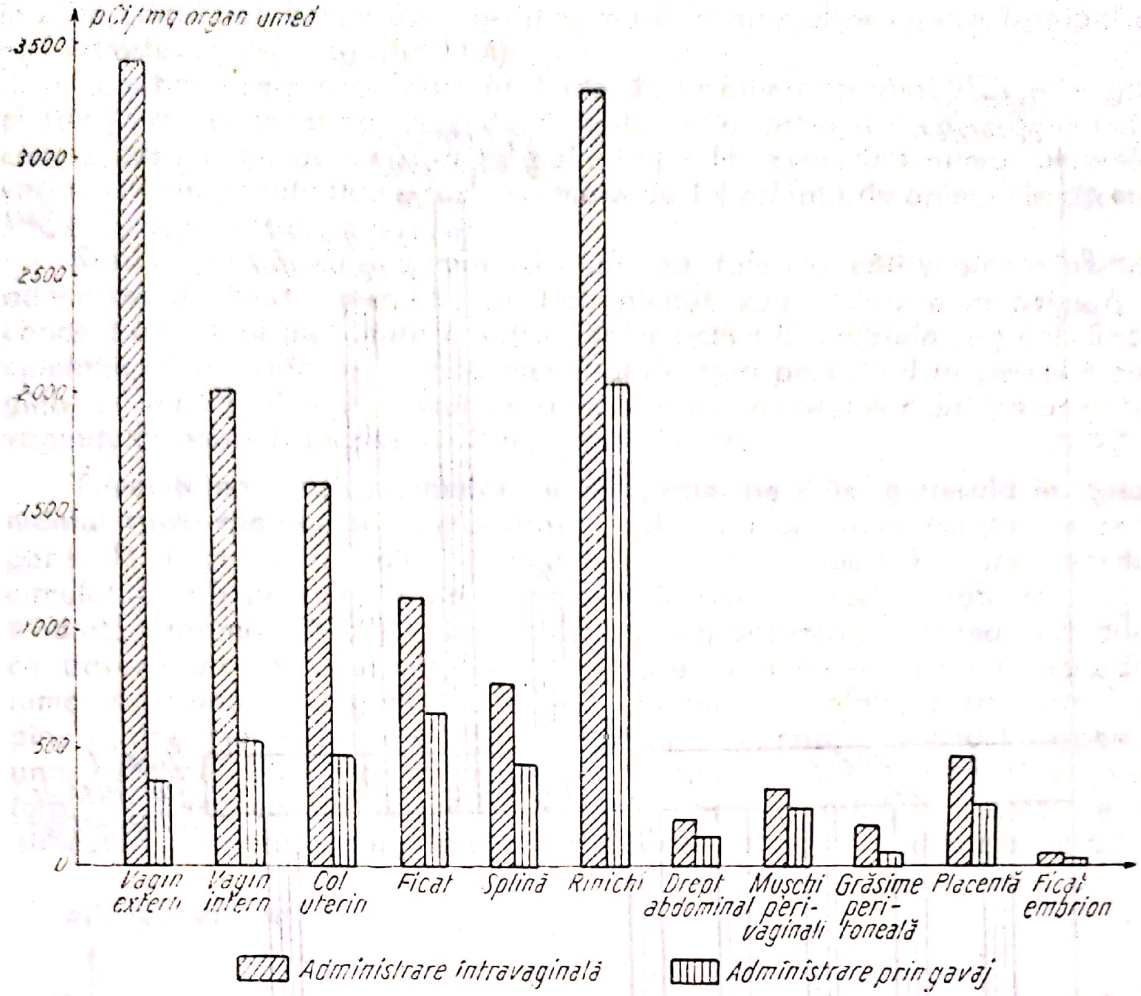
Rezultatele obținute arată că distribuția substanțelor în peretele vaginal diferă mult în funcție de calea de administrare. Relatez cîteva din investigații :

La 15 minute după administrare ^{134}Cs pe cale vaginală, în *peretele vaginal se constată o cantitate de radiocesiu de peste 10 ori mai mare* decît după administrarea aceleiași cantități de izotop pe cale digestivă (grafic 11.1).



Grafic 11.1. – Concentrația ^{134}Cs în organele șobolancelor, inclusiv în peretele vaginal, la 15' după administrarea radionuclidului pe cale vaginală și prin gavaj.

Scanned with OKEN Scanner



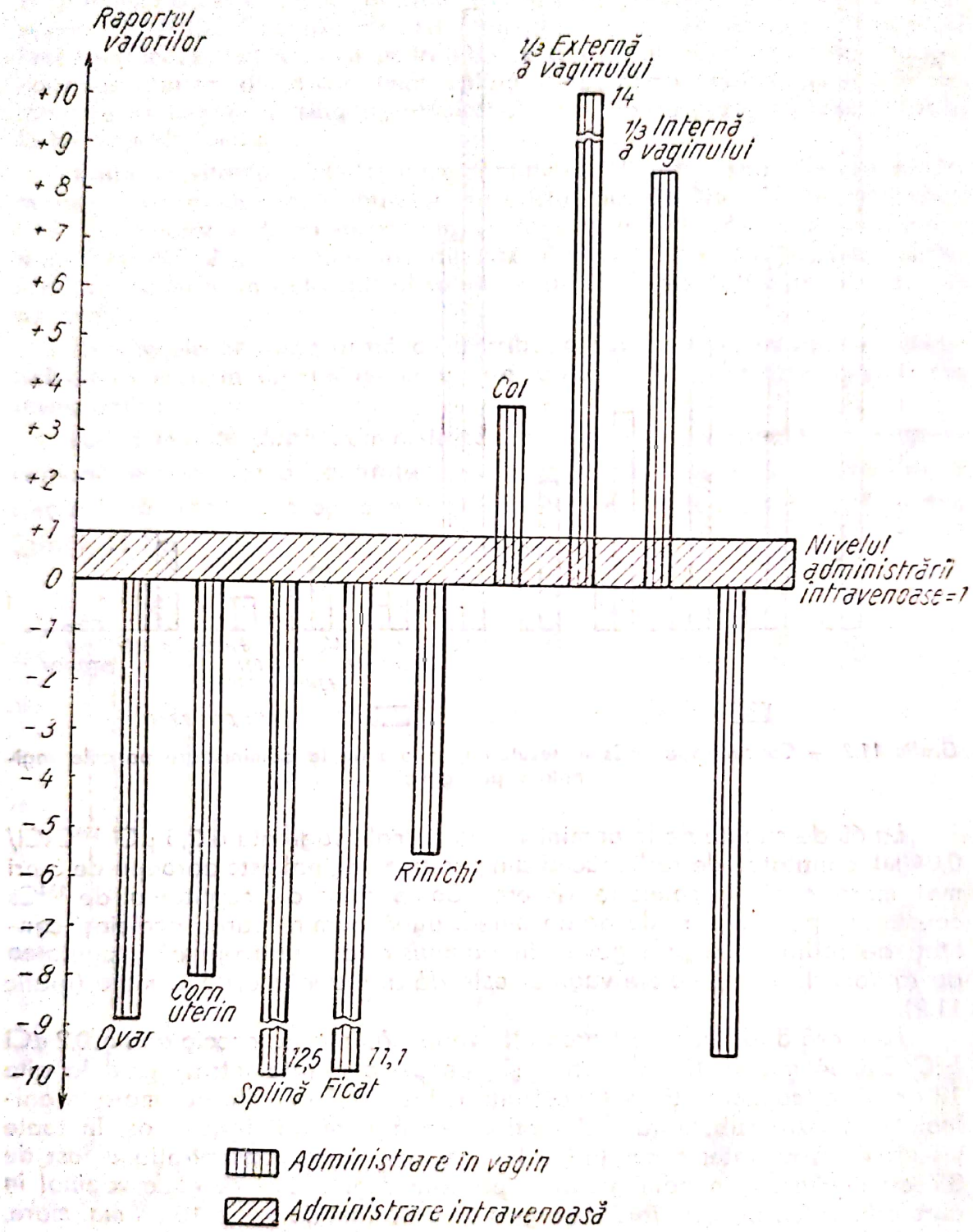
Grafic 11.2. — Concentrația ^{134}Cs în țesuturi la o oră de la administrare pe cale vaginală și prin gavaj.

La 60 de minute de la administrarea pe cale vaginală a 2,5 μCi $^{134}CsCl$/0,04 ml, cantitatea de radionuclid din peretele vaginal este aproape de 3 ori mai mare decît în celelalte viscere. Comparativ cu cantitatea de ^{134}Cs constatată pe miligram de organ umed, după administrarea aceleiași cantități de radionuclid prin gavaj, *în administrarea intravaginală cantitatea de radiocesiu din peretele vaginal este de aproape 8 ori mai mare* (grafic 11.2).

La o oră după *administrarea intravenoasă*, în vena coccigiană a 0,2 μCi $^{134}CsCl$/0,04 ml, la 12 șobolance și aceeași cantitate intravaginal la alte 12 animale, concentrația radiocesiului a fost de 7—11 ori mai mare la animalele la care substanța radioactivă s-a administrat intravenos, în toate viscerele investigate, exceptînd colul uterin în care concentrația a fost de 3,7 ori mai mare în administrarea pe cale vaginală și *peretele vaginal în care cantitatea pe miligram de organ umed a fost de peste 10 ori mai mare, în administrarea intravaginală* (grafic 11.3).

La 2 ore după *administrarea intrarectală* a 1,54 μCi ^{131}I/0,02 ml la 6 șobolance și la același număr intravaginal, concentrația radionuclidului în organe a fost mai mare după administrarea intrarectală exceptînd colul uterin în care concentrația a fost de 1,7 ori mai mare și *peretele vaginal*

Scanned with OKEN Scanner



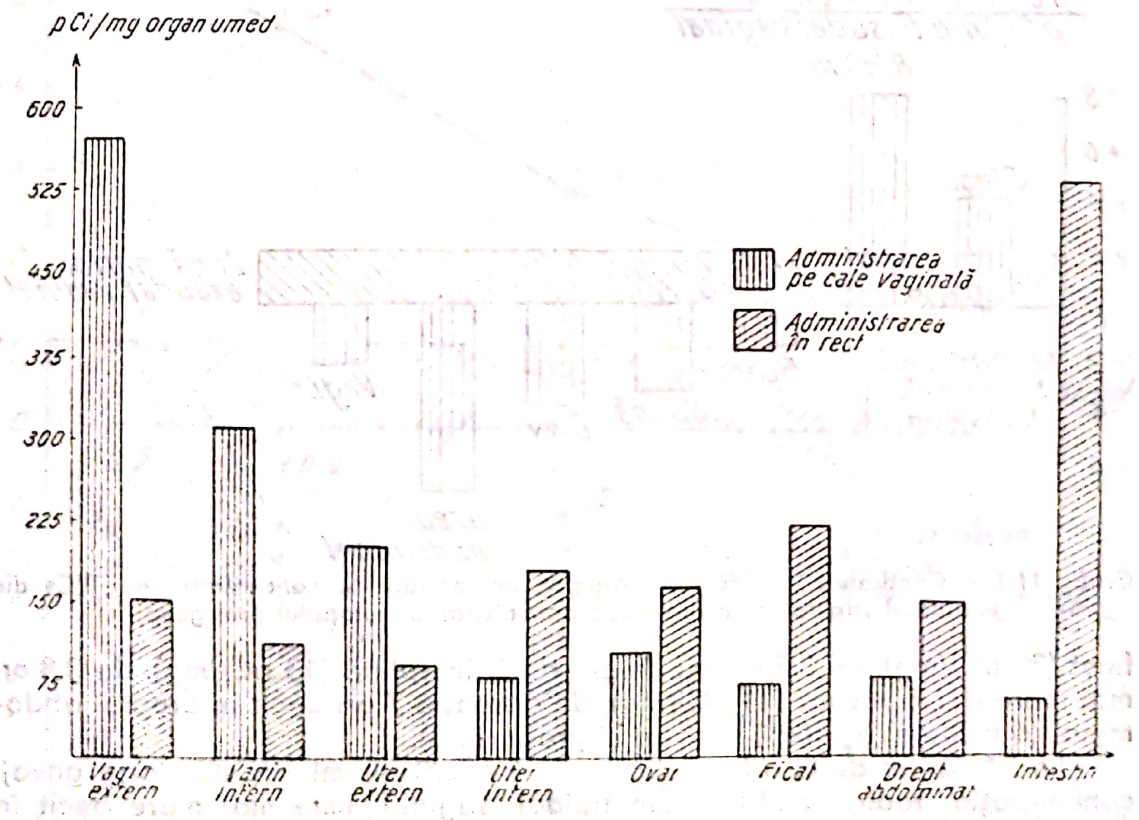
Grafic 11.3. — Valoarea radioactivității fragmentelor de organe în administrare intravaginală, comparativ cu concentrația radiocesiului în viscere în administrarea intravenoasă, la o oră de la administrarea ^{134}Cs.

în care cantitatea a fost de 3 ori mai mare la animalele cărora izotopul a fost introdus în vagin (grafic 11.4).

La şobolancele sacrificate *la 3 zile* de la administrarea ^{134}Cs *în vagin şi prin gavaj*, concentraţia nuclidului în viscere a fost mai mică la animalele cărora acesta s-a administrat pe cale vaginală, exceptînd numai *peretele vaginal în care cantitatea a fost mai mare de 1,4 ori* faţă de animalele cărora ^{134}Cs s-a administrat prin gavaj.

Rezultatele obţinute sugerează utilitatea folosirii căii vaginale pentru administrarea medicamentelor în tratamentul vaginitelor, care asigură o concentraţie mult mai mare a substanţelor active în peretele vaginal, decît celelalte căi de administrare. Concentraţiile mari persistînd în peretele vaginal un timp prelungit, ritmul de administrare a ovulelor în tratamentul vaginitelor poate fi spaţiat la 12 sau la 24 de ore.

Eficacitatea medicamentelor administrate pe cale generală în tratamentul vulvo-vaginitelor. Concentraţia substanţelor administrate pe cale generală în peretele vaginal şi exsudatul vaginal, modul în care trec din circulaţie, prin peretele vaginal substanţele active, este o problemă puţin studiată. Hartman (1959) emite teoria, unanim acceptată în acea perioadă, că traversarea peretelui vaginal nu se face decît într-un singur sens, din lumenul vaginal în organism. În 1967 Grégoire şi colab., care afirmă că pînă în acel moment nu au găsit în literatură informaţii, privind transportul unor substanţe din sistemul circulator în lumenul vaginal, constată cu ajutorul ^{131}I, trecerea substanţei în lumenul vaginal, după introducerea ei subcutan, în zona dorsală, la şobolance. O contribuţie la cunoaşterea fizio-



Grafic 11.4. – Concentraţia ^{131}I în organe la 2 ore după administrare în vagin şi în rect.

Scanned with OKEN Scanner

logiei vaginale, o punere la punct a acestei probleme, importantă din punct de vedere practic, îl are următorul experiment (Ciucă și Toader, 1977).

S-a administrat prin gavaj la 24 de șobolance albe, în greutate de 120±10 g, 1 μCi/0,04 ml ^{134}Cs, sub formă de clorură de cesiu, la 42 de animale 3 μCi ^{59}Fe/0,04 ml (Fe citrat Amerscham), intraperitoneal și la 6 șobolance 1 μCi/0,02 ml ^{59}Fe prin gavaj.

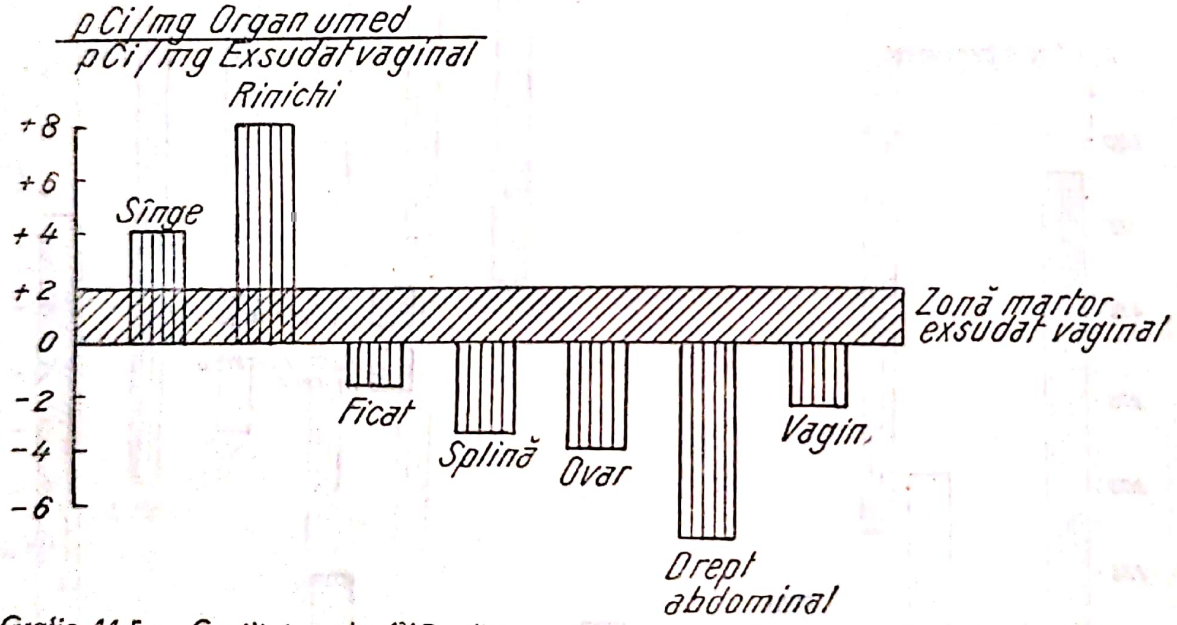
Șobolancele cărora li s-a administrat radiocesiu au fost sacrificate prin omorîre cu eter, după 1 oră, 24 de ore, 3 și 5 zile, cele cărora radiofierul li s-a administrat intraperitoneal după 1, 2, 24 de ore, 3, 7, 14, 21 de zile și la o oră, cele cărora ^{59}Fe le-a fost administrat prin gavaj.

Înainte de sacrificare s-a recoltat fiecărui animal exsudat vaginal, pe o hîrtie de filtru introdusă în cavitatea vaginală, cîntărită înainte și după recoltare. De asemenea, s-a recoltat de la fiecare animal sînge și fragmente de viscere, pentru a compara concentrația de radionuclid din ele, cu cea din fluidul vaginal.

Cîntărirea s-a făcut la balanța de torsiune, iar determinarea radioactivității cu o sondă de scintilație – puț de NaI (Tl), cu o eficiență de 40% față de ^{134}Cs și de 30% față de ^{59}Fe. Rezultatele au fost calculate în pCi/mg organ umed.

Rezultatele obținute infirmă teoria lui Hartman :

După o oră de la administrarea ^{134}Cs prin gavaj, *concentrația radionuclidului într-un miligram de fluid vaginal* (41,8 pCi) este mai mare decît cea dintr-un miligram de organ, cu excepția sîngelui (93,1 pCi) și a rinichiului (127 pCi/mg organe umede). Ea este de 1,3 ori mai mare decît în

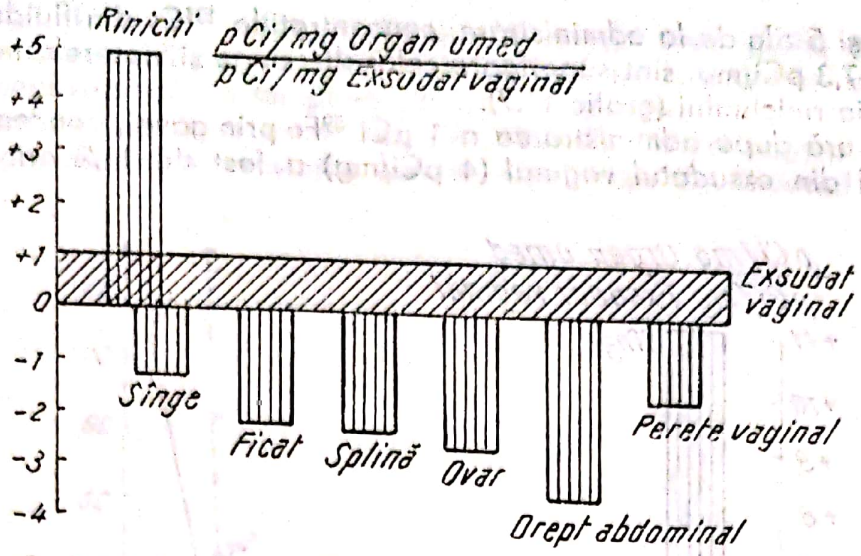


Grafic 11.5 – Cantitatea de ^{134}Cs din organe, comparativ cu concentrația de ^{134}Cs din exsudatul vaginal, la o oră după administrarea izotopului prin gavaj.

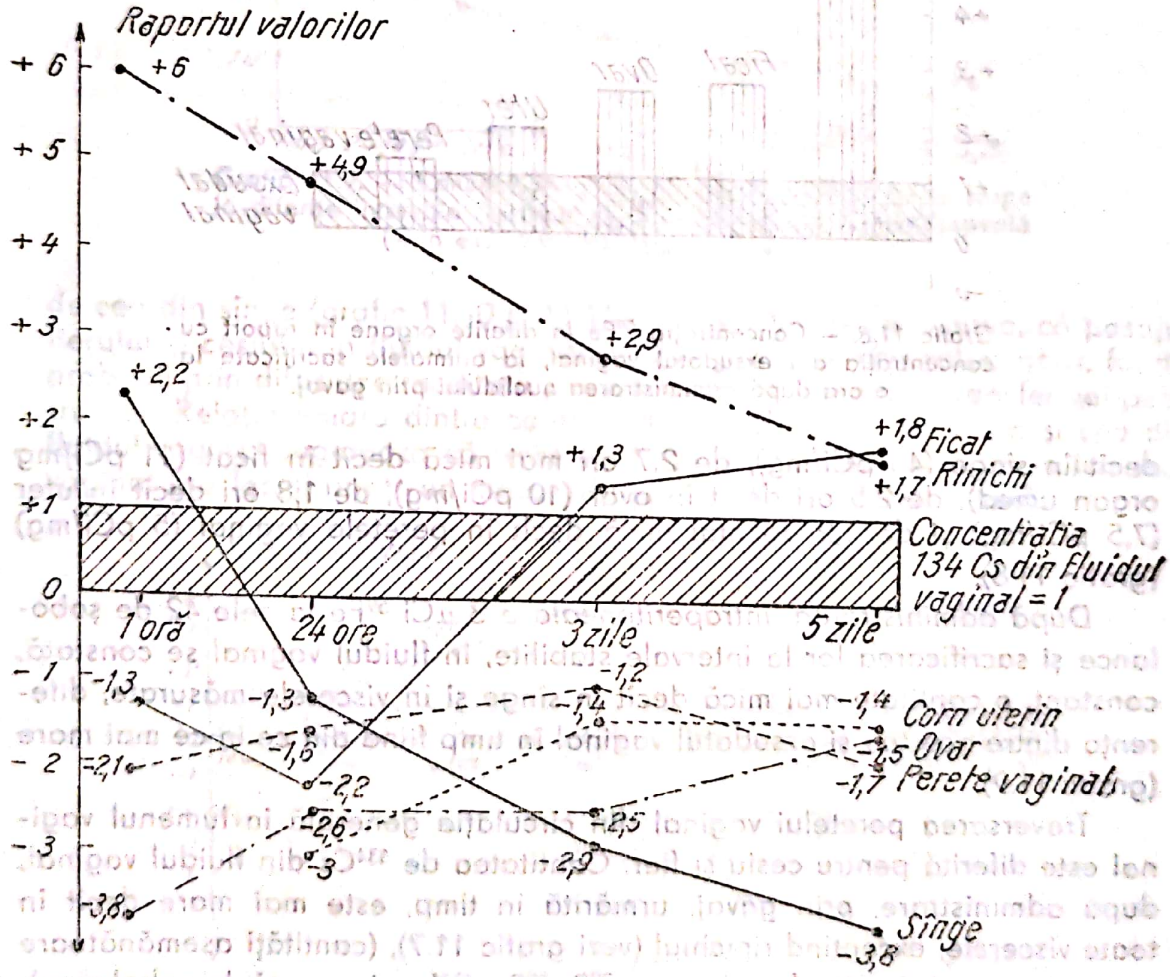
ficat (32 pCi/mg), de 3,2 ori mai mare decît în splină (13 pCi/mg), de 3,8 ori mai mare decît în ovar (11 pCi/mg), de aproape 7 ori decît în dreptul abdominal (6 pCi/mg) (grafic 11.5, vezi și grafic 11.3).

La 24 de ore de la administrarea a 1 μCi/0,04 ml $^{134}CsCl$ prin gavaj, concentrația radionuclidului din fluidul vaginal este mai mare decît în toate viscerele (82 pCi/mg), cu excepția rinichiului (grafic 11.6).

Scanned with OKEN Scanner



Grafic 11.6 — Cantitatea de ^{134}Cs din organele investigate, în raport cu cantitatea din exsudatul vaginal, la 24 de ore după administrarea radionuclidului prin gavaj.

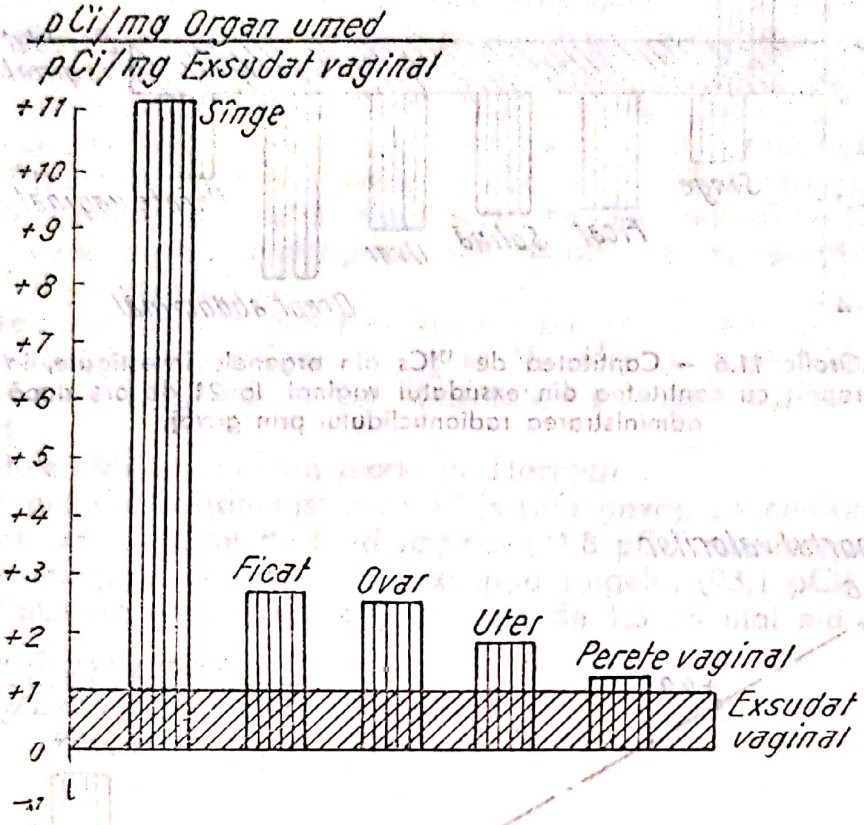


Grafic 11.7. — Concentrația ^{134}Cs în sînge și viscere raportată la cantitatea din fluidul vaginal, la diferite intervale de la administrare.

Scanned with OKEN Scanner

La 3 și 5 zile de la administrare, concentrațiile ^{134}Cs din fluidul vaginal de 57 și 17,3 pCi/mg, sînt superioare celor din sînge și viscerele investigate, cu excepția rinichiului (grafic 11.7).

La o oră după administrarea a 1 μCi ^{59}Fe prin gavaj, *concentrația radiofierului din exsudatul vaginal* (4 pCi/mg) a fost de 11,2 ori mai mică



Grafic 11.8. — Concentrația ^{59}Fe în diferite organe în raport cu concentrația din exsudatul vaginal, la animalele sacrificate la o oră după administrarea nuclidului prin gavaj.

decît în sînge (45 pCi/mg), de 2,7 ori mai mică decît în ficat (11 pCi/mg organ umed), de 2,5 ori decît în ovar (10 pCi/mg), de 1,8 ori decît în uter (7,5 pCi/mg) și de 1,2 ori mai mică decît în peretele vaginal (5 pCi/mg) (grafic 11.8).

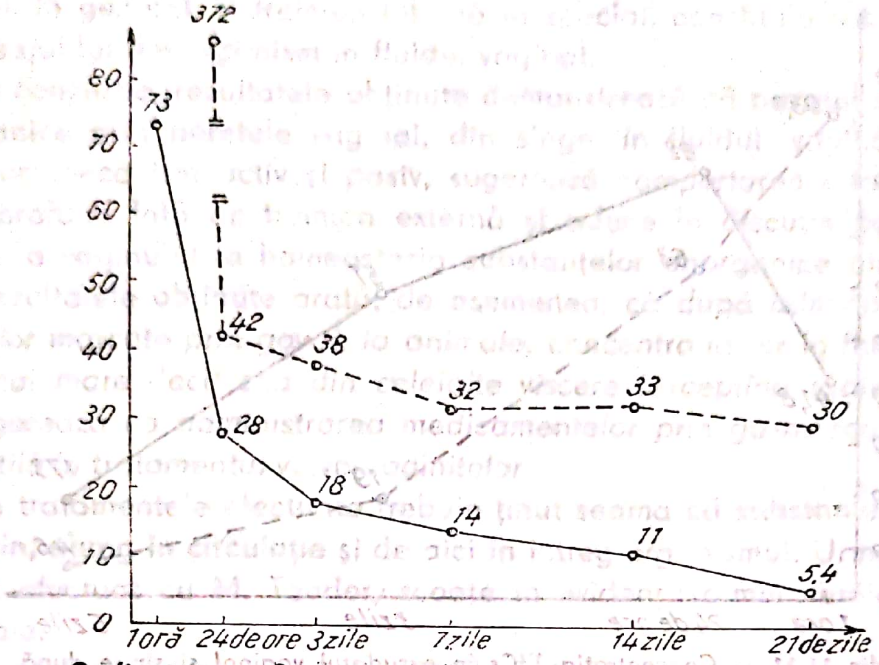
După administrarea intraperitoneală a 3 μCi ^{59}Fe la cele 42 de șobolance și sacrificarea lor la intervale stabilite, în fluidul vaginal se constată, constant, o cantitate mai mică decît în sînge și în viscerele măsurate, diferența dintre acestea și exsudatul vaginal în timp fiind din ce în ce mai mare (grafic 11.9).

Traversarea peretelui vaginal din circulația generală în lumenul vaginal este diferită pentru cesiu și fier. Cantitatea de ^{134}Cs din fluidul vaginal, după administrare, prin gavaj, urmărită în timp, este mai mare decît în toate viscerele, exceptînd rinichiul (vezi grafic 11.7), (cantități asemănătoare am constatat și după administrarea ^{32}P, ^{85}Sr, ^{131}I, prin gavaj, la șobolance), iar concentrația ^{59}Fe din fluidul vaginal este mai mică decît în organe, pere-

Scanned with OKEN Scanner

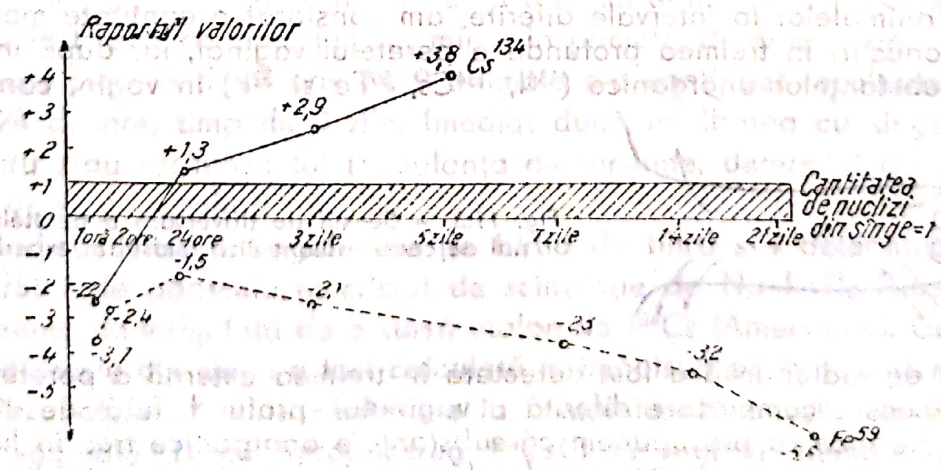
tele vaginal limitînd trecerea fierului în lumen (vezi grafic 11.8 și 11.9), fapt ce sugerează că transportul componentelor anorganice din organism în lumenul vaginal are loc printr-un mecanism activ.

Scăderea, în timp, a cantității de ^{59}Fe din fluidul vaginal față de cea din sînge, precum și creșterea concentrației ^{134}Cs din lumenul vaginal față



Grafic 11.9. — Concentrația ^{59}Fe în exsudatul vaginal și sînge la diferite intervale de timp de la administrare intraperitoneală (— în exsudatul vaginal ; ...în sînge).

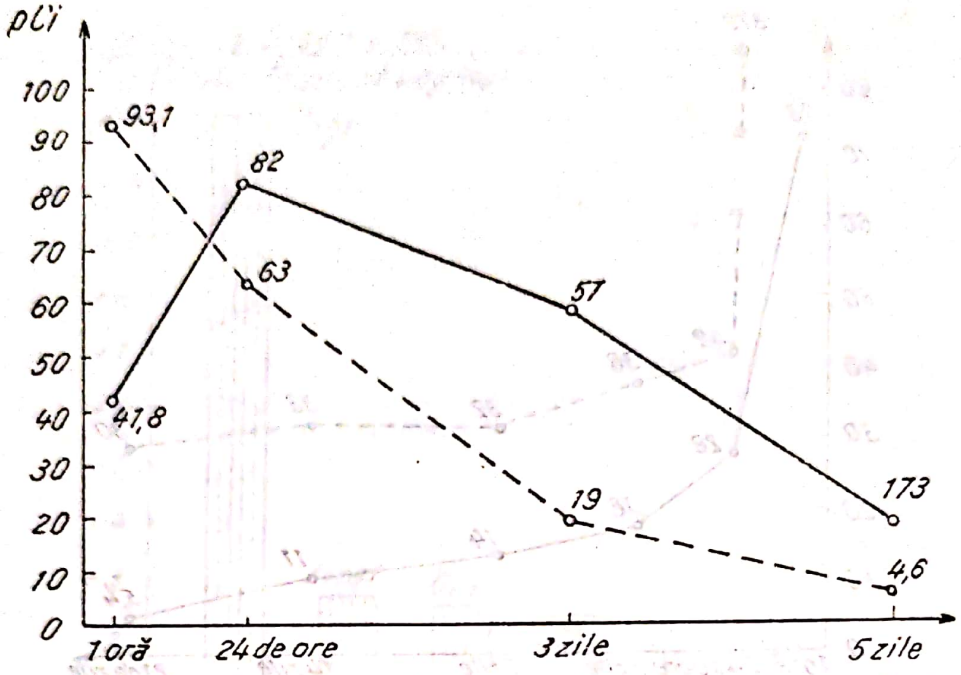
de cea din sînge (grafic 11.10 și 11.11), sugerează, de asemenea, că pasajul fierului și cesiului în fluidul vaginal are loc printr-un mecanism activ, foarte probabil prin difuziune facilitată pentru cesiu și cu ajutorul transferinei pentru fier. Relația liniară dintre cantitatea de radionuclizi din sînge și cea din fluidul vaginal sugerează că trecerea ^{134}Cs și ^{59}Fe din organism în lumenul vaginal are loc și printr-un mecanism pasiv, prin difuziune simplă.



Grafic 11.10. — Concentrația ^{134}Cs și ^{59}Fe în fluidul vaginal în raport cu concentrația lor în sînge, la diferite intervale și la administrare.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste rezultate sugerează posibilitatea a *două mecanisme pentru traversarea metalelor simple, din organism în lumenul vaginal : un mecanism de difuziune simplă*, sugerat de relaţia liniară dintre cantitatea de nuclizi din sînge şi cea din fluidul vaginal şi un *mecanism activ* sugerat de concentraţia ^{134}Cs din exsudatul vaginal, care este mai mare decît în sînge şi



Grafic 11.11. — Concentraţia ^{134}Cs în exsudatul vaginal şi sînge după administrare prin gavaj ; (═══) în exsudatul vaginal ; (- - - - -) în sînge.

viscere, şi de cea a ^{59}Fe, mai mică decît în sînge şi organele investigate. Peretele vaginal se comprimă ca o barieră pentru fier, limitînd trecerea lui în fluidul vaginal şi ca un organ excretor pentru cesiu, contribuind la eliminarea acestuia din organism. Aceste fapte indică *posibilitatea participării active a vaginului la homeostazia substanţelor anorganice din organism*, contribuind la eliminarea unora sau constituind o barieră pentru altele.

După administrarea ^{134}Cs şi ^{59}Fe prin gavaj sau intraperitoneal şi sacrificarea animalelor la intervale diferite, am constatat o cantitate mai mare de radionuclizi în treimea profundă a peretelui vaginal, iar după introducerea substanţelor anorganice (^{131}I, ^{134}Cs, ^{59}Fe şi ^{32}P) în vagin, cantitatea

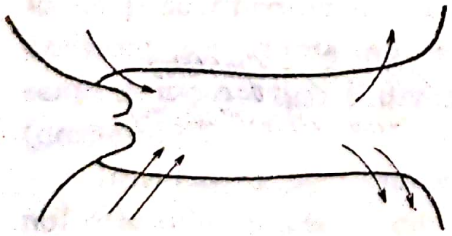


Fig. 11.3. — Sensul de traversare a peretelui vaginal de către radionuclizii folosiţi în experienţe.

maximă de radionuclid a fost detectată în treimea externă a peretelui vaginal. Această comportare diferită a vaginului profund faţă de treimea externă ne face să presupunem că *substanţele anorganice trec în lumenul vaginal în special prin treimea profundă a vaginului şi că o parte din fluidul vaginal este resorbit prin treimea externă a peretelui vaginal* (fig. 11.3).

Scanned with OKEN Scanner

Considerînd ca valabilă această ipoteză, se poate atribui concentrația mare a ^{134}Cs din fluidul vaginal, traversării în cantitate apreciabilă a nuclidului din organism, în special prin treimea profundă a peretelui vaginal sau resorbției lui în sînge sau limfă în cantitate mai mică, prin treimea externă a vaginului ; pentru ^{59}Fe experiențele sugerează faptul că peretele vaginal, în general, și treimea internă în special, constituie o barieră pentru pasajul lui din organism în fluidul vaginal.

În concluzie, rezultatele obținute demonstrează că pasajul substanțelor anorganice prin peretele vaginal, din sînge în fluidul vaginal, are loc printr-un mecanism activ și pasiv, sugerează comportarea diferită a vaginului profund față de treimea externă și aduce în discuție posibila contribuție a vaginului la homeostazia substanțelor anorganice din organism.

Rezultatele obținute arată, de asemenea, că *după administrarea substanțelor marcate prin gavaj, la animale, concentrația lor în fluidul vaginal este mai mare decît cea din celelalte viscere (exceptînd radiofierul), fapt ce sugerează că administrarea medicamentelor prin gavaj sau parenteral, este utilă în tratamentul vulvo-vaginitelor.*

În tratamentele efectuate trebuie ținut seama că **substanțele introduse în vagin, ajung în circulație** și de aici în întreg organismul. Următorul experiment efectuat cu M. Toader, scoate în evidență dimensiunile absorbției vaginale.

S-au introdus în experiment 21 de animale : 10 șobolance albe adulte, în greutate de 120±10 g, 3 șobolance prepubere de 25±5 g și 3 șobolance gravide în a 19-a — a 20-a zi a gestației, în greutate de 160±10 g, cărora li s-a administrat în vagin 0,5–2,5 μCi 0,03 ml ^{134}Cs. La 5 șobolance adulte în greutate de 120±10 g, s-au administrat, prin gavaj, 2,5 μCi/0,03 ml ^{134}Cs. Radiocesiul a fost administrat sub formă de $^{134}CsCl$, în soluție izotonică, cu pH neutru.

Imediat după administrare s-au secționat venele coccigiene și s-a recoltat sînge pe rondele de hîrtie de filtru cîntărite înainte de recoltare. Sîngele a fost recoltat din minut în minut în primele 15 minute, apoi din 5 în 5 minute pînă la două ore. La 9 animale s-a continuat recoltarea la fiecare 24 de ore, timp de 3 zile. Imediat după îmbibarea cu sînge, hîrtiile de filtru s-au recîntărit tot la balanța de torsiune, determinîndu-se cantitatea de sînge recoltat.

Radioactivitatea sîngelui de pe hîrtia de filtru s-a determinat cu un numărător de particule, cu cristal de scintilație de Na I (Tl) Harshaw, cu o eficiență de 40% față de o sursă etalon de ^{134}Cs (Amersham). Cantitatea de radiocesiu din sînge a fost calculată în impulsuri pe minut, pe miligram.

Rezultatele obținute contribuie la completarea cunoștințelor de fiziologie vaginală. După introducerea $^{134}CsCl$ în vaginul animalelor adulte, acesta a fost pus în evidență în sînge la 30 de secunde de la administrare

Scanned with OKEN Scanner

(Tabelul IV). La un minut de la administrare, concentrația lui în sînge este mare, fiind egală cu cea constatată la același animal după 60–90 de minute. Concentrația ^{134}Cs în sînge prezintă o creștere rapidă, maximul

Tabelul IV

Modul de calculare a radioactivității sîngelui după administrarea ^{134}Cs

Nr. fiolei	Timpul după administrare min	Greutatea hîrtiei de filtru înainte de recoltare mg	Greutatea hîrtiei îmbibate cu sînge mg	Greutatea sîngelui recoltat mg	Numărul de impulsuri			
					al sîngelui + fondul fiolei+fondul cosmic	fondul fiolei+fondul cosmic	al sîngelui de pe hîrtie	pe mg de sînge/min
1	0,5	22	39	17	1 296	480	816	48
2	1	22	34	12	2 940	480	2 460	205
3	2	22	28	6	3 464	480	2 984	494
4	3	22	31	9	13 467	480	12 987	1 443
5	4	24	39	15	21 625	480	21 145	1 543
6	5	24	38	14	24 812	480	21 332	1 728
7	6	24	36	12	22 126	480	21 638	1 803
8	7	29	40	11	14 736	480	14 256	1 296
9	8	29	41	12	14 556	480	14 076	1 173
10	9	29	38	9	9 534	480	9 054	1 006
11	10	29	39	10	12 011	480	11 531	1 133
12	11	27	33	6	7 788	480	7 308	1 218
13	13	27	38	11	12 881	480	12 331	1 121
14	15	27	48	21	23 349	480	22 869	1 089
15	20	27	47	20	20 588	485	20 103	1 005
16	25	28	38	10	10 319	485	9 834	983
17	30	28	40	12	10 973	485	10 484	874
18	35	28	39	11	8 527	485	8 042	731
19	40	28	49	21	14 789	485	14 304	681
20	45	23	40	17	9 189	485	8 704	512
21	50	23	35	12	5 348	485	4 863	405
22	55	23	34	11	5 567	485	5 082	462
23	60	23	38	15	5 165	485	4 680	312
24	70	23	33	10	3 411	485	2 926	266
25	75	23	32	9	2 114	485	1 629	181
26	80	23	38	15	2 255	485	1 770	118
27	90	23	33	10	1 697	485	1 212	121
28	95	24	34	11	1 641	485	1 156	105
29	100	24	37	13	1 903	485	1 418	109
30	105	24	36	12	1 647	485	1 162	97
31	110	27	44	17	2 099	485	1 614	95
32	120	27	42	15	1 868	485	1 383	92

fiind atins la 4–5 minute de la introducerea lui în vagin. Urmează o descreștere bruscă a ^{134}Cs și, inconstant, un al doilea vîrf la 9–12 minute de la administrare. Panta curbei radiocesiului sanguin scade repede pînă în jur de o oră de la administrare, descreșterea devenind mai lentă după acest interval de timp. După 2 ore, cantitatea de ^{134}Cs din sînge scade foarte lent pînă la 5 zile, după care n-a mai fost urmărită. La 10 minute de la introducerea radiocesiului în vagin, concentrația lui în sînge este de 1,2 ori mai mică față de vîrful situat la 5 minute de la administrare, la 15 minute de 1,4 ori mai mică, la 30 de minute de 2 ori mai mică, la 45 de minute

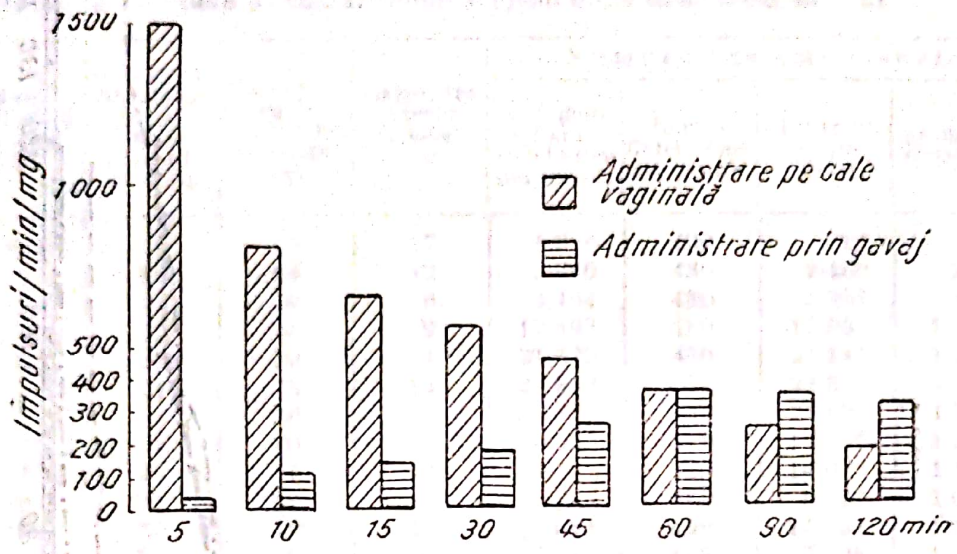
Scanned with OKEN Scanner

Grafic 11.12. – Nivelul sanguin al ^{134}Cs după administrare pe cale vaginală.

Scanned with OKEN Scanner

de 2,7 ori, la 60 de minute de 4,1 ori, la 90 de minute de 6,6 ori și la 2 ore de la administrare de 8,9 ori mai mică (grafic 11.12 și 11.13).

Dinamica ^{134}Cs sanguin, după introducerea lui în vagin, este aceeași și la *animalele gravide*. Curba radioactivității sîngelui are un aspect asemănător cu cel observat la animalele adulte, negravide, cantitatea de cesiu



Grafic 11.13. — Activitatea relativă a sîngelui în administrarea intravaginală și prin gavaj.

din sînge fiind însă mai mică, datorită, probabil, greutății mai mari a acestor animale.

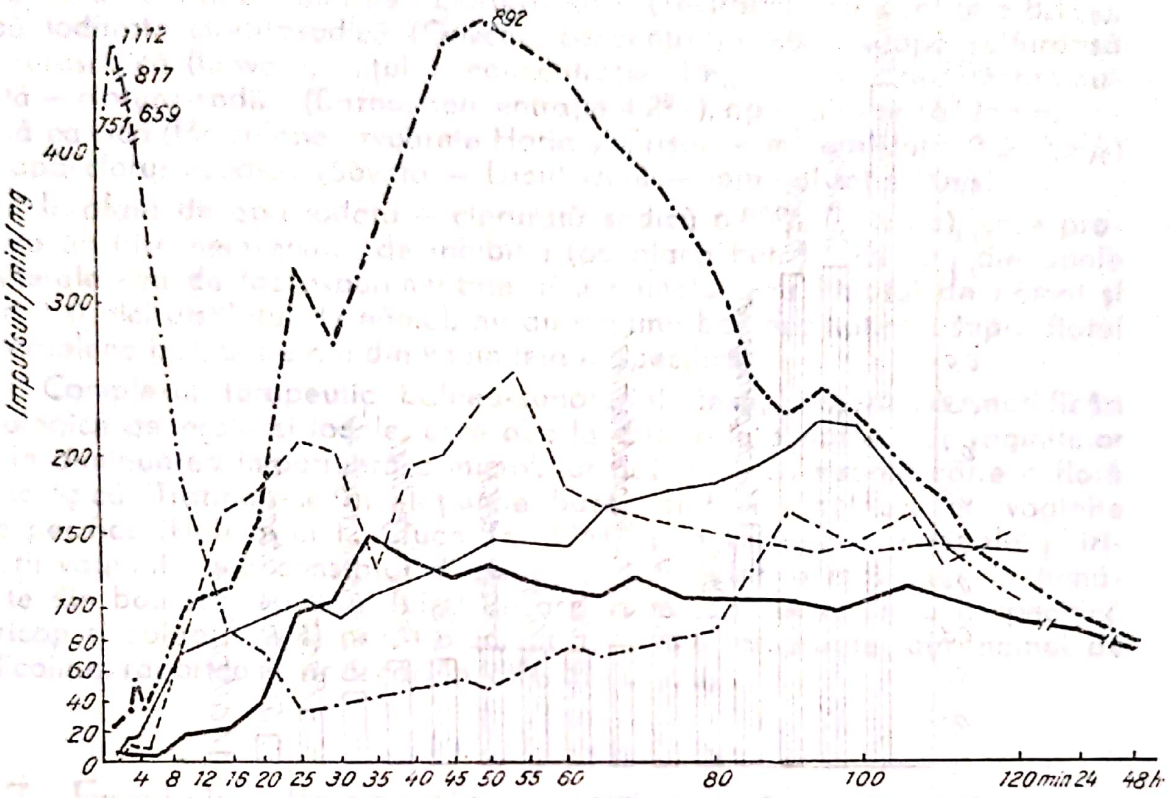
La *șobolancele prepubere*, curba cesiului sanguin, după administrarea lui intravaginală, are, în mare, același aspect. Traversarea peretelui vaginal se face însă mai lent, iar concentrația radiocesiului în sînge este mai mică decît la șobolancele adulte.

În *administrarea prin gavaj*, spre deosebire de cea pe cale vaginală, curba ^{134}Cs este continuu ascendentă pînă la 50–60 de minute de la administrare, cînd se constată, la majoritatea animalelor, concentrația maximă în sînge ; la unele șobolance, concentrația maximă a cesiului în sînge a fost înregistrată la 90 de minute de la administrare (grafic 11.14 ; vezi și grafic 11.13). După atingerea maximului, curba concentrației radiocesiului scade lent. La o șobolancă s-a constatat o creștere rapidă a radionuclidului în sînge imediat după administrarea lui prin gavaj, la fel ca în administrarea vaginală, după care curba a luat aspectul obținut din administrarea prin gavaj. Ar fi posibil ca această diferență a aspectului curbelor concentrației radiocesiului în administrarea prin gavaj să se datoreze cantității diferite de alimente existentă în tubul digestiv al animalelor.

La șobolance la care ^{134}Cs s-a administrat prin gavaj, cantitatea radionuclidului din sînge nu a atins niciodată nivelul concentrației constatat în cazul administrării elementului radioactiv pe cale vaginală. Maximul concentrației radiocesiului, situat la majoritatea animalelor la 50–60 de minute de la administrare, este de peste 4 ori mai mic la animalele la care administrarea s-a făcut prin gavaj, față de vîrful curbei constatat la animalele la care s-a administrat aceeași cantitate intravaginal. La 5 minute de la

Scanned with OKEN Scanner

administrarea radionuclidului prin gavaj în sînge, se constată de 60 de ori mai puțin ^{134}Cs decît după administrarea aceleiași cantități intravaginal, la 10 minute de 15 ori mai puțin în administrarea prin gavaj față de cea intravaginală, la 15 minute de 11 ori, după 30 de minute de 4,5 ori mai puțin, după 45 de minute de 1,8 ori, pentru ca după 50–60 de minute con-



Grafic 11.14. – Nivelul sanguin al ^{134}Cs după administrarea prin gavaj.

centrația radiocesiului din sînge să fie aceeași, indiferent de modul de administrare. După 90 de minute, cantitatea de ^{134}Cs din sînge este de 1,3 ori mai mare în administrarea prin gavaj iar după 2 ore de 1,8 ori mai mare față de administrarea intravaginală (vezi grafic 11.13).

Intr-un alt experiment (Ciucă Tr., Toader M.), s-a introdus în vaginul a 13 *șobolance gestante* 0,04 ml soluție de $^{134}CsCl$, cu o radioactivitate de $5,8 \times 10^6$ impulsuri pe minut. Animalele au fost sacrificate după o oră prin asfixiere cu vapori de eter. S-a făcut măsurarea radioactivă a fragmentelor de organe și de țesuturi prelevate, iar rezultatele au fost raportate procentual la radioactivitatea substanței administrate.

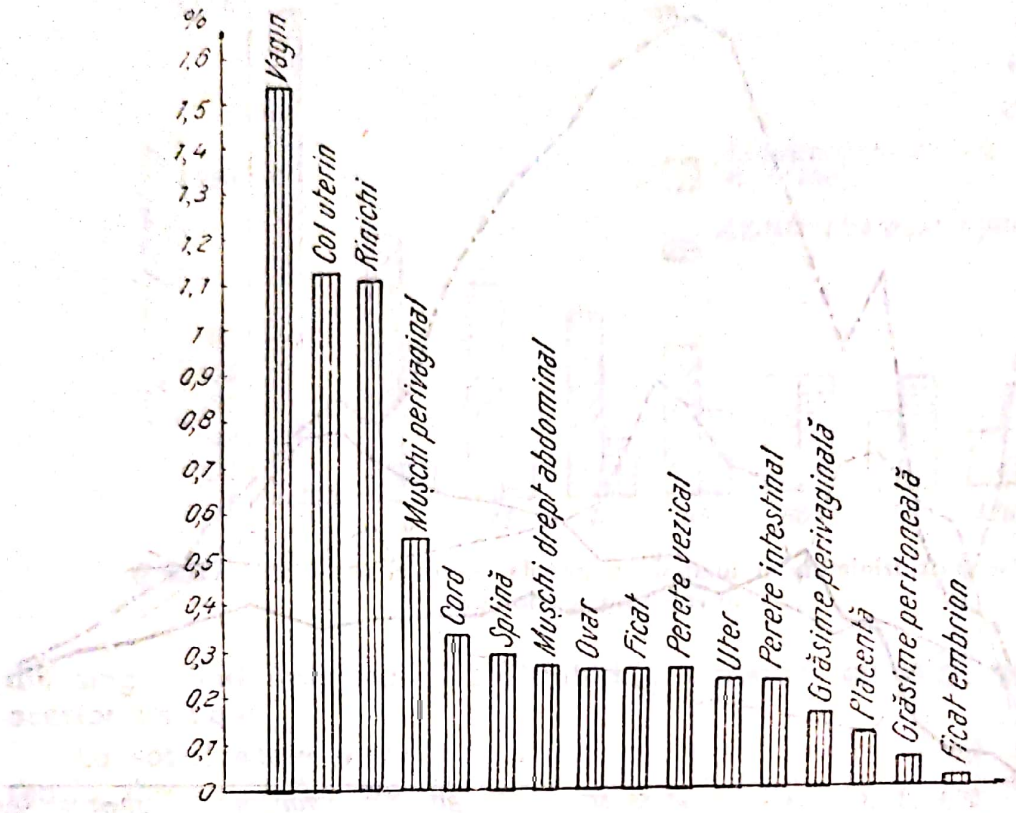
Concentrațiile cele mai mari au fost înregistrate în peretele vaginal (1,53%) (grafic 11.15) dar am constatat radionuclidul introdus în vagin în toate viscerele examinate, inclusiv în placentă și ficatul embrionului.

Aceste studii experimentale duc la concluzia că absorbția substanțelor din vagin se face rapid, acestea fiind detectate în sînge la 30 de secunde de la administrare, absorbția fiind mult mai rapidă decît în cazul administrării aceleiași cantități prin gavaj. Dinamica absorbției din vaginul animalelor gravide este asemănătoare cu cea constatată la șobolancele adulte.

Scanned with OKEN Scanner

Capacitatea de absorbție a vaginului animalelor impubere este mai redusă, în sîngele lor constatîndu-se o concentrație mai mică de radionuclid.

Aceste studii de farmacocinetică duc, de asemenea, la concluzia că administrarea locală a medicamentelor în vaginite, cu toate că determină o concentrație mare a substanțelor active în peretele vaginal (după cum



Grafic 11.15. — Distribuția ^{134}Cs în unele țesuturi și organe la o oră după administrarea intravaginală.

în administrarea prin gavaj, la șobolance, am constatat o cantitate mai mare a substanțelor în pereții tubului digestiv), *trebuie considerată ca o cale generală de administrare, substanțele introduse în vagin putînd fi puse în evidență în întreg organismul ; de acest fapt trebuie ținut seama în tratamentele efectuate pe cale vaginală.*

11.6.1. Tratamentul balnear

În arsenalul terapeutic al vaginitelor nespecifice un loc important îl ocupă, în stațiunile balneare, tratamentul cu irigații vaginale și tampoane vaginale de nămol.

În scopul *determinării mecanismului prin care factorii naturali de cură acționează în vaginita nespecifică*, s-a urmărit prin metoda antibiogramei, acțiunea lor bacteriostatică asupra florei vaginale aerobe, izolată din colpitele nespecifice, acțiunea acestor factori asupra Stafilococului aureu hemolitic, Streptococului hemolitic, Piocianic, Proteus, B. coli, Pneumococ, Moraxella, H. vaginalis, difteroizi. Au fost cercetați (Haimovici, Ciucă,

Scanned with OKEN Scanner

Mihalache, 1960) următorii factori de cură : nămol sapropelic (din lacul Tekirghiol), filtrat de nămol (obținut prin filtrarea la rece, la trompă de vid sau prin presiune cu bioxid de carbon), filtrat de turbă de Poiana Stampei (Vatra Dornei) și distilat de nămol (obținut prin antrenarea cu vapori de apă a fracțiunii solubile în acești vapori), preparate în Laboratorul de chimie al Institutului de Balneologie și Fizioterapie (Bonciu și colab.) și următoarele ape minerale : clorurosodică (Tekirghiol, concentrație 8,1%), apă iodurată clorurosodică (Govora, concentrație 6,83%), apă sulfuroasă clorurosodică (Govora, puțul 1, concentrație 16%), apă iodurată bromurată — cloruro-sodică (Bazna, concentrație 4,2%), apă sulfuroasă cloruro-sodică calcică (Herculane, izvoarele Horia și Crișan — mineralizație 0,3–0,6%) și apă cloruro-sodică (Sovata — Lacul Ursu — mineralizație 20%).

În afară de apa iodată — clorurată sodică 6,85% (Govora), care produce un disc neînsemnat de inhibiție (pe placa Petri), nici una din apele minerale sau de lac experimentate, nici nămolul sau filtratul de nămol și turbă și nici distilatul de nămol, nu au acțiune bacteriostatică asupra florei microbiene izolate de noi din vaginitele nespecifice.

Complexul terapeutic balneo-sanatorial însă, determină modificări biologice generale și locale, care duc la dispariția simptomelor vaginitelor și la diminuarea importantă a microbilor patogeni, cu virarea către o floră fiziologică. Tratîndu-se în stațiunile Bazna și Eforie bolnave cu vaginite nespecifice (Haimovici I., Ciucă Tr., 1961), prin tampoane vaginale și irigații vaginale, s-a constatat dispariția simptomelor la mai mult de jumătate din bolnave, epiteliul luînd un aspect normal. În vaginita nespecifică Pricop și colab. (1984) prin tratament cu ovule preparate din nămol de Nicolina, raportează vindecări în 93% din cazuri.

11.7. Erori în diagnostic și tratament

Deși vaginitele nespecifice sînt mai frecvent întîlnite decît cele specifice, sînt tratate mai rar în literatura de specialitate, fapt ce determină o informare mai săracă. Examinînd bolnave cu vaginită nespecifică „rebelă la tratament" sau „recidivată", am constatat **unele atitudini greșite care pot explica lipsa vindecării.**

• *Prescrierea tratamentului fără anamneză și fără examinarea bolnavei.* Acuzarea unei scurgeri vaginale, cel mai frecvent simptom al vaginitelor, variază cu personalitatea și igiena individuală, la fel de bine ca și conceptul de scurgere vaginală. Sînt femei, mai frecvent din mediul rural, care răspund negativ la întrebarea dacă au sau nu o scurgere vaginală, cu toate că aceasta este abundentă. În cealaltă extremă sînt cele cu un exsudat vaginal normal, dar care se plîng de scurgere vaginală. Uneori pacienta se prezintă la cabinetul medical pentru leucoree, sora recoltează secreția pentru examen cito-microbiologic, bolnava revine cu rezultatul de la laborator și i se prescrie rețetă. *Anamneza în diagnosticul vaginitelor are deseori o importanță mai mare decît examenul de laborator,* femeia putînd întrebuința contraceptive locale, putînd avea un pesar în vagin sau un sterilet în uter, simptomele au apărut după un contact sexual cu o persoană necunos-

Scanned with OKEN Scanner

cută etc. Pentru un diagnostic corect *examenul genital inclusiv cu valvele sau cu speculul este indispensabil*, bolnava putînd prezenta o cervicită, un tampon (anticonceptional) de vată sau burete într-un fund de sac vaginal, vegetații veneriene sau o ulcerație pe vagin sau col. Acestea determină în colpoecosistem, condiții abiotice favorabile dezvoltării a numeroase specii microbiene. La examenul citomicrobiologic se pot constata modificări asemănătoare celor din vaginită, fapt pentru care un examen microscopic al conținutului vaginal, fără inspecția vaginului și colului poate duce la un diagnostic greșit de vaginită nespecifică.

• *Prescrierea tratamentului fără un examen cito-biocenotic al exsudatului vaginal.* Diagnosticul nu poate fi formulat fără un examen microscopic decît în candidoza vulvo-vaginală acută, asumîndu-se chiar și aici un risc oarecare ; simptomele pot fi determinate de alt microorganism sau fungii pot fi asociați cu un gonococ sau trichomonas. Se recomandă, uneori, tratamente fără examen de laborator după care vaginita se accentuează, fiind înlăturați microbii nepatogeni sau după care apare o micoză.

• Unii medici preferă *înlocuirea diagnosticului real cu supoziții și prescriu mai multe medicamente*, într-o formulă de ovule, în speranța că unul sau altul va vindeca bolnava. Se formulează „rețete tip", de ovule (uneori scrise de soră care cunoaște formula) „bune pentru toate scurgerile vaginale", în care sînt scrise multe medicamente, pentru fiecare eventualitate sau probabilitate de diagnostic.

• *Necolaborarea ginecologului cu mediul de laborator* determină uneori, ca rezultatul examenului scris pe buletinul de analiză să nu contribuie la rezolvarea cazului. În această afecțiune se pun uneori probleme delicate. Medicul de laborator trebuie informat de ginecolog, personal sau pe biletul care însoțește lama, de vîrsta pacientei, de cînd și cu ce ocazie a apărut vaginita, simptomele prezentate, rezultatul examenului clinic, dacă a făcut sau nu tratament.

Medicul de laborator trebuie să aibe noțiuni solide și clare despre colpoecosistem.

• *Lipsa unei culturi sanitare*, lipsa de igienă, murdăria observată în regiunea perineală, inclusiv materii fecale (aspect constatat uneori și la femei „foarte îngrijite", exagerat de fardate), favorizează dezvoltarea unei infecții ; microbii anaerobi din fecale pot cauza vulvo-vaginite.

• *Fără cunoașterea noțiunilor legate de colpoecosistem nu se poate interpreta un buletin de analiză* ; de exemplu, un rezultat care arată un exsudat vaginal normal în premenarhă și postmenopauză, indică o stare patologică pentru femeia adultă ; un rezultat care indică o stare normală pentru treimea externă a vaginului sau vulvă, arată o stare patologică pentru o probă recoltată dintr-un fund de sac vaginal. *Necunoașterea noțiunilor legate de colpoecosistem au implicații multiple pentru pacienți* ; exemplu : femei cu exsudat vaginal normal ai căror copii nu sînt primiți la creșe sau cămin, rezultatul normal de pe buletinul de analiză fiind interpretat ca patologic.

• *Sînt leucorei fără substrat infecțios, care nu necesită tratament medicamentos.* Sînt medici care cedează cu ușurință presiunilor unor bolnave și recomandă tratament, care poate declanșa o infecție vaginală bacteriană sau micotică. Este adevărat că, uneori, cînd se spune unei paciente că

Scanned with OKEN Scanner

scurgerea ei vaginală nu necesită tratament, consultă alți medici pînă capătă o rețetă.

• *Automedicația*, de cele mai multe ori, complică vaginita. Sînt bolnave care iau rețete de ovule vaginale sau de „medicamente străine" de la cunoștințe. Automedicația este, în parte, justificată de stilul de viață modern, cu oameni foarte ocupați. Tratamentele populare, chiar dacă, de multe ori, nu ameliorează infecția vaginală, nu au un risc iatrogen.

• *Indicarea tratamentului prin telefon*, compromite, deseori, medicul.

• *Indicarea tratamentului după antibiogramă* în vaginita nespecifică nu este recomandată. Antibiograma globală, practicată pentru germenii vaginului în totalitatea lor, nu este utilă, deoarece mai multe determinări efectuate în același timp, din același conținut vaginal indică sensibilități diferite. În alegerea antibioticului necesar, trebuie să primeze cunoștințele din literatură și experiența medicului, ținînd seama și de anumiți factori legați de bolnav (reacții alergice, intoleranță digestivă etc.).

• *În lipsa simptomelor*, cînd de la laborator este semnalată prezența Gradnerellei vaginale nu trebuie făcut nici un tratament.

• *Irigațiile vaginale pot fi cauza unor vaginite.* Majoritatea femeilor care fac irigații prezintă simptomele vaginitei. Dușurile vaginale schimbă condițiile abiotice din ecosistem și dinamica biocenozei, înlăturînd bacilii lactici și creînd condiții pentru dezvoltarea altor populații.

• *Netratarea microecosistemelor învecinate în cazul vulvovaginitelor recidivante.* În aceste situații trebuie să ne gîndim și la posibilitatea migrării microbilor din ecosistemele vecine, mai frecvent din uretră.

• *Tratamentul partenerului sexual este necesar* ; majoritatea partenerilor femeilor cu vaginită nespecifică poartă Gardnerella în uretră ; tratarea partenerilor este obligatorie la femei cu vaginite nespecifice „recidivante" sau „rebele la tratament".

• *Tratamentul balnear trebuie făcut ca adjuvant.*

11.8. Vaginita cu spirochete

Este, după unii autori, o maladie transmisibilă sexual, constatîndu-se atît la bărbați cît și la femei. Alți autori contestă specificitatea etiologică a acestei vaginite, spirocheta fiind însoțită totdeauna și de alte bacterii, care, în absența ei, ar reproduce un tablou clinic identic sau asemănător.

Primele descrieri de spirochete în vaginul femeilor au fost făcute de Ehrenberg (1835), Donne (1844), Haussmann (1870), Schaudin (1905), Nugucki (1912). Vaginite cu spirochete au comunicat Macfre (1916), la o indigenă de pe Coasta de Azur, Zultzer (1922), Philippe (1924) ; Costa și Bacigalupa au descris un caz de vaginită cu spirochete la Spitalul Rawson din Buenos Aires, denumind spirocheta „Spirocheta Rawsoni". În 1966, la noi în țară, Perju Al. prezintă cinci cazuri de vaginită cu spirochete.

Spirocheta refringens, descoperită de Schaudin și Hoffmann (1905), în general anaerobă, saprofită în vagin în anumite condiții, prin înmulțire rapidă, constituie un factor iritativ care induce inflamația mucoasei vaginale.

Examenele preparatelor colorate arată că spirochetele au o lungime de 10–20 de microni și o grosime de 0,20–0,30 microni, au aspect elicoidal, cu

Scanned with OKEN Scanner

citoplasma omogen colorată, cu un număr de 3–10 spire de dimensiuni și alură variabile ; una din extremități este conică, subțire, iar cealaltă prezintă o formațiune sferică de 0,10–0,20 microni.

Pe preparat proaspăt, microorganismele, foarte mobile, sînt izolate sau în grămezi ; mișcarea spirochetelor se face într-un singur sens, cu extremitatea sferică în față.

Frecvența acestor vaginite este de aproximativ 0,7‰ din vaginite.

Tabloul clinic are aspectul unei vaginite nespecifice subacută, cu hiperemie în special în jumătatea superioară a vaginului. Colposcopic are aspect de colpită difuză. Exsudatul vaginal în cantitate mare, de culoare albă-cenușie, fără bule de gaz, cu un miros foarte pătrunzător, fetid, asemănător cu cel de putresceină ; pH-ul vaginal este în jur de 6.

Tratamentul de electie, cu metronidazol, 750–1 000 mg pe zi timp de 7 zile dă rezultate bune. La mai puțin de 24 de ore de la începutul tratamentului, spirochetele își încetinesc mișcările, spirele se aplatizează, microorganismele devin rectilinii ; după aproximativ 30 de ore, se fragmentează, apoi dispar din exsudatul vaginal. În a treia zi de tratament, mirosul fetid al scurgerii vaginale dispare, iar exsudatul vaginal virează spre normal, dispărînd și flora anaerobă și leucocitele ; treptat apar și bacilii lactici.

11.9. Vaginita cu Leptotrix vaginalis

Leptotrix vaginalis, descris de Patoka în 1947, considerat în trecut ca bacil Döderlein filamentat, cu care se poate ușor confunda, poate determina vulvo-vaginite (fig. 11.4).

Examinîndu-se exsudatul vaginal la 1 732 de femei, la 5% s-a pus în evidență Leptotrix vaginalis. El se întîlnește mai frecvent la femeile cu status

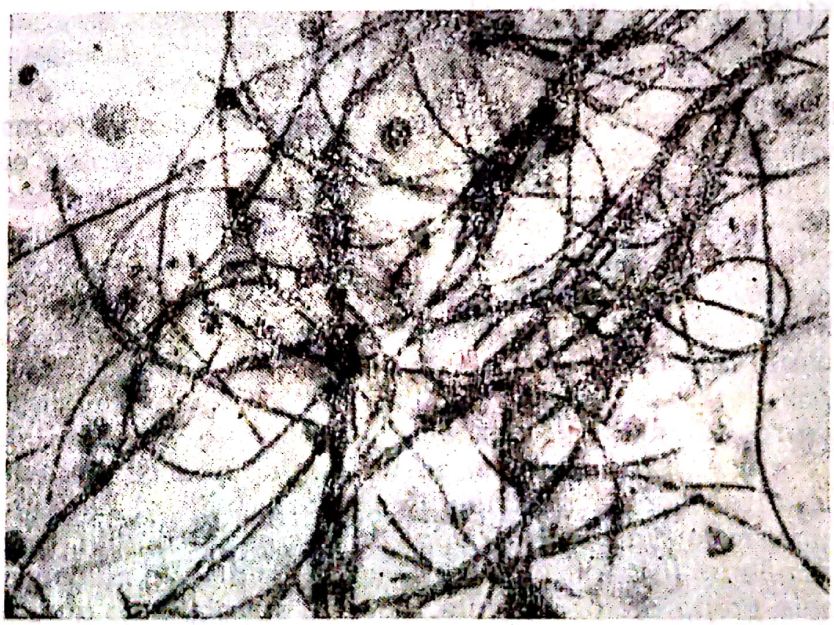


Fig. 11.4. – Leptotrix vaginalis.

Scanned with OKEN Scanner

hormonal normal (6%) sau în sarcină (11%) ; Leptotrix vaginalis nu se întîlnește niciodată la femei cu hipoestrogenie sau la cele în menopauză.

Analizîndu-se 52 de femei, în vaginul cărora era prezent Leptotrix vaginalis, s-a observat la 68% o leucoree moderată, cu usturime și prurit și o slabă arsură vulvară, fapt ce arată că microbul poate determina o infecție vaginală.

Vaginitele cu leptotrix, care beneficiază de antibiotice se vindecă cel mai repede cu metronidazol.

11.10. Vaginitele determinate de dispozitive intrauterine

Vaginitele nespecifice se constată la aproximativ 20% dintre femeile cu *dispozitive intrauterine contraceptive*, de patru ori mai frecvent decît la cele fără sterilet (Liskin, 1982), prezența steriletelor favorizînd dezvoltarea anaerobilor ; dispozitivele cu cupru, predispun mai frecvent la infecții, datorită proprietății reductoare a cuprului, care creează condiții mai bune pentru anaerobi. Kivijärvi, Järvinen și Grönroos (1984), investigînd, în Finlanda, 53 de femei cu și fără sterilet, cu sau fără vaginită, ajung la următoarele constatări : La femeile cu dispozitive intrauterine contraceptive, cu vaginită nespecifică, urît mirositoare, culturile pentru anaerobi au fost pozitive la 40% și numai la 10% din cele cu sterilet, fără vaginită. Gardnerella vaginalis s-a constatat la 26,7% dintre pacientele cu dispozitiv intrauterin, cu vaginită nespecifică și numai la 10% dintre cele cu sterilet fără leucoree și la cele fără sterilet. Bacilii lactici au fost prezenți la 6,7% dintre femeile cu dispozitiv intrauterin și vaginită, la 21% dintre cele cu sterilet fără vaginită și la 26% dintre femeile fără sterilet, fără vaginită. Autorii concluzionează că *dispozitivele contraceptive intrauterine creează mediu prielnic dezvoltării anaerobilor și determină vaginite nespecifice*. Acestea pot fi diagnosticate la femeile cu sterilet numai pe baza simptomelor clinice (leucoree + miros urît al scurgerii vaginale), fără examen de laborator.

Lucrări din ce în ce mai numeroase aduc în discuție prezența frecventă a microorganismului anaerob sau microaerofil *Actinomyces israelli* la femeile purtătoare de sterilet (vezi capitolul Colpoecosistemul : Schimbări aritmice). Actinomyces israelli, principala bacterie care determină actinomicoza, este comensal în gură și tractul gastrointestinal al omului. Actinomyces israelli este un procariot care aparține clasei schizomicetelor. El diferă în multe privințe de bacterii, fapt pentru care este considerat de unii bacteriologi ca ocupînd o poziție filogenetică între bacterii și fungi ; în culturi tinere, formează filamente lungi, ramificate, asemănătoare miceliilor ; ulterior se produce fragmentarea filamentelor, rezultînd forme bacilare cu lungimi diferite. Gupta și colab. (1978) au diagnosticat actinomicoza pe aproximativ 200 de frotiuri cervico-vaginale, prin testul Babeș-Papanicolaou. Ei nu au urmărit să determine incidența infecției cu actinomicete, ci să constate posibilitatea identificării lor pe aceste preparate ; microorganismul este constatat mai frecvent pe frotiul cervical. Actinomicetele sînt observate ușor ca mici grupuri, în ciorchine, de culoare gri-albastru către brun, în funcție de calitățile tinctoriale ale hematoxilinei.

Scanned with OKEN Scanner

Kivijärvi și colab. (1984), din 19 femei cu sterilet și vaginită nespecifică constată *Actinomyces israelli* într-un singur caz. Bickeley și colab. (1976) raportează 26 de cazuri de actinomicoză pelviană, constatînd că boala poate fi determinată de asocierea bacteriei Actinomyces istraelli cu orice fel de sterilet. Examenele bacteriologice pun în evidență, pe dispozitivul contraceptiv de plastic și pe firul din vagin, actinomicete. Riscul de a dezvolta o boală inflamatoare pelviană la o femeie cu dispozitiv intrauterin, este de 5 la 10 ori mai mare decît una fără sterilet (Liskin, 1982).

11.11. Acțiunea tampoanelor vaginale asupra colpoecosistemului

În ultimele patru decenii se produc bilioane de tampoane, care sînt folosite de milioane de femei, fără să se constate reacții adverse. În ultimii ani, însă, s-au descris, datorită folosirii lor sau abuzului de tampoane, trei fenomene : ulcerații vaginale, modificări ale mucoasei vaginale și șoc toxic, entități distincte dar cu interrelații strînse între ele.

Unele femei au obiceiul de a folosi tampoane pentru a absorbi o scurgere, pe care o consideră anormală, în cursul fazei intermenstruale a ciclului, altele introduc tamponul profilactic înainte de instalarea menstrei, iar majoritatea după instalarea menstruației. Tamponul determină aceleași modificări în orice perioadă a ciclului (vezi capitolul Colpoecosistemul : Schimbări aritmice).

La femeile care folosesc tampoane vaginale s-au descris ulcerații, modificări ale mucoasei vaginale și sindrom toxic.

Ulcerațiile. Primul raport inițial al asocierii dintre ulcerele vaginale și folosirea îndelungată a tampoanelor, a fost făcut de o echipă de clinicieni din Colorado (1977), care au descris patru cazuri de femei cu ulcerații vaginale, cu diametrul de 1–3 mm. Toate patru pacientele aveau obiceiul de a schimba frecvent tampoanele. Biopsia a arătat o inflamație acută sau cronică. Aceste femei prezentau o scurgere vaginală anormală, iar una și o sîngerare intermenstruală. Toate leziunile s-au vindecat o dată cu suprimarea tampoanelor. Au urmat comunicări numeroase, care au făcut aceleași constatări ; o serie de 10 cazuri, de exemplu, au fost prezentate de Oklahama (1980).

Leziunile cu margini rotunde sau neregulate, cu țesut de granulație roșu pe fundul ulcerației, sînt localizate în fundurile de sac vaginale. Într-un caz raportat de Floch (1978), un frotiu citologic a sugerat o atipie, iar biopsia a arătat o regenerare a epiteliului, interpretată greșit de anatomopatolog „carcinom in situ". Aceste leziuni erau etichetate, nu de mult, ca lues, carcinom vaginal, traumatism, herpes și granulom inghinal ; cu aceste boli, însă, trebuie făcut diagnosticul diferențial.

Încercările de vindecare a leziunilor prin excizie, criocauterizare și nitrat de argint, nu au dat rezultate. Simpla întrerupere a folosirii tampoanelor, duce la vindecarea spontană, după o perioadă de 2–3 luni. Cînd ulcerul persistă, trebuie încercată grefa de amnios (Tancer, 1979). După

Scanned with OKEN Scanner

completa vindecare a leziunii folosirea intermitentă a tampoanelor poate fi reluată, existînd însă riscul reapariției ulcerației.

Modificările mucoasei. Studiile colposcopice au arătat că modificările epiteliului apar imediat după scoaterea tamponului. Frecvent, epiteliul apare uscat și zbîrcit cu modificări evidente în reflectarea luminii, iar mici suprafețe ale epiteliului superficial se descuamează. Uneori, pe suprafețele rămase fără straturile superficiale ale epiteliului, se constată vase dilatate și microulcerații. Toate aceste schimbări au fost observate prima dată, la femeile care au folosit tampoane cu fibre superabsorbante.

Pentru a constata rolul materialelor absorbante în determinarea modificărilor vaginului, Keettel și colab. (1980), efectuează un studiu pe 80 de femei care au introdus tampoane în vagin. După 5 ore de la introducerea tamponului, acesta s-a extras și vaginul a fost examinat colposcopic. S-au constatat modificări ale mucoasei la 80% dintre femeile care au introdus tampoane convenționale și la 95% dintre cele care au folosit tampoane absorbante. În grupul de control al femeilor care nu au utilizat tampoane, numai la una s-a observat o zonă mică cu umezeală redusă. Mckenna și colab. (1980) introduc la 80 de femei tampoane convenționale și absorbante, pe care le extrag a treia zi a ciclului, după care efectuează colposcopia vaginului. La 82% dintre acestea constată modificări tipice ale mucoasei ; 13 din aceste femei, dintre care 10 care au folosit tampoane superabsorbante, au prezentat microulcerații. La unele bolnave s-au recoltat din leziunile vaginului fragmente, care au fost examinate la microscopul electronic ; s-a constatat o lărgire a spațiilor intercelulare, cu pierderea progresivă a joncțiunii desmosomale și o distrugere a punților intercelulare (Latana, 1978).

Uscarea și microulcerațiile pot fi date de schimbările concentrației fluidului din epiteliul vaginal. Este posibil ca proprietățile absorbante ale tamponului, să scoată transsudatul din stroma vaselor, via spațiile intercelulare și să altereze concentrația calciului local, de la joncțiunea celulelor. Cînd conexiunile desmosomale degenerează, celulele se separă și are loc o descuamare a lor și microulcerații. Aceste schimbări sînt asimptomatice și tranzitorii. Cu toate acestea, folosirea repetată a tampoanelor, în special a acelora care conțin superabsorbanți și, mai ales, cînd fluidul menstrual este diminuat sau absent, poate duce la ulcerații clinice.

Sindromul toxic. Șocul toxic, consecință a utilizării tampoanelor vaginale a fost publicat prima oară în 1980 de o echipă de cercetători de la Centrul de Control al Maladiilor din S.U.A. Acesta se întîlnește la femei tinere, sănătoase, cu menstruații normale. De obicei, începe cu stare febrilă, însoțită sau nu de cefalee, vărsături și diaree ; poate debuta și printr-o hipotensiune progresivă și continuă, cu șoc după 48 de ore. O conjunctivită nepurulentă sau o hiperemie generalizată, sînt deseori întîlnite. Se observă frecvent o descuamare superficială a pielii, mai intensă pe palme și plante, care continuă, adesea, timp de 2–3 săptămîni.

În grade variate, *pot fi afectate multe organe :* atingerea renală se poate manifesta prin creșterea ureei sanguine sau oligurie ; aritmia indică o interesare cardiacă ; dezorientarea, obnubilarea, o interesare a sistemului nervos central ; la unele bolnave se constată modificările enzimelor hepatice, creșterea bilirubinei și hipocalcemie ; cantități mari de creatinină

Scanned with OKEN Scanner

sînt frecvent prezente ; se poate constata o trombocitopenie tranzitorie ; leucocitele sînt în număr mare ; hemoglobina și hematocritul sînt normale.

Examenul genital pune constant în evidență o scurgere vaginală purulentă. Pereții vaginului sînt de obicei inflamați ; ulcerațiile se constată numai colposcopic. Examinarea bimanuală nu pune în evidență o inflamație pelviană.

La aproape toate bolnavele cu șoc toxic s-a izolat din vagin *stafilococ aureu*. S-au pus în evidență în colpoecosistem 3 tulpini de S. aureu. Tulpinile I și II sintetizează o exotoxină care produce exfolierea epidermului la șoareci și care a fost numită „exfoliatină". Fiecare tulpină produce o exfoliatină distinctă imunologic. Aceste toxine sînt implicate și în șocul toxic. S. aureu se constată și în vaginul sănătos. Într-un studiu efectuat pe 100 de femei, fără simptome vaginale a fost izolat din colposistem la 7 femei în premenopauză (Tashjian, 1976) ; Barlett și colab. (1977) îl identifică în vagin la o singură pacientă din 22 de femei sănătoase. Cercetînd microbiologia vaginului și relația acestuia cu utilizarea tampoanelor, din 291 de femei investigate Morris și Morris (1967), constată o incidență a S. aureu de 2,7% și concluzionează că nu variază cu folosirea tampoanelor. Asbishley (1977) cercetînd 40 de femei raportează o incidență de 17% și constată că nu variază în timpul ciclului menstrual ; numai la 9% a găsit microorganismele din abundență în frotiul vaginal. Autorii consideră că sursa este pielea perivulvară. Pe pielea vulvară, în special pe labiile mari, se pune în evidență S. aureu la 67% din femeile cercetate (Alyr, 1979). Această frecvență depășește pe cea constatată în nas sau pe pielea perianală.

Cele mai multe femei introduc tamponul în mod greșit fără îndepărtarea pielii vulvare. Tamponul este astfel frecat de labie înainte de a ajunge în vagin și astfel este contaminat cu flora de pe piele. Degetul cu care se introduce tamponul, poate fi o sursă de infectare. Tamponul contaminat introdus în vagin, se îmbibă cu sînge menstrual, care determină înmulțirea bacteriilor, comportîndu-se ca o cutie Petri în incubatorul vaginal. Cînd S. aureu este implicat, se înmulțește în vagin și produce toxină care determină șoc toxic. Absorbția retrogradă prin endometru, via sîngele menstrual nu este posibilă. În a 3-a, a 4-a zi a ciclului, epiteliul endometrial în curs de regenerare este intact. În plus, acest mecanism nu poate explica cazurile observate în afara menstrei. Absorbția toxinelor are loc direct prin epiteliul vaginal intact. După cercetări personale (Ciucă și Toader, 1976) absorbția substanțelor din vagin este mai rapidă decît pe cale orală (vezi graficele 11.12 ; 11.13 ; 11.14). Microulcerațiile produse datorită proprietăților fizice ale tampoanelor sau datorită unui efect local al exfoliatinei, contribuie la mărirea absorbției. Faptul că ulcerațiile vaginului și colului au fost raportate în cazul șocului toxic, susțin această ipoteză (Burrow, 1980 ; Raumme, 1980 ; Abdul-Karin, 1981). Tampoanele superabsorbante, care determină mai frecvent microulcerații, produc mai des șoc toxic.

Clinicianul trebuie avizat asupra posibilității producerii șocului toxic, ca urmare a utilizării tampoanelor vaginale. În acest șoc culturile din sînge vor fi sterile la fel ca și cele din urină, faringe, și fecale care vor indica o floră normală. Culturile din vagin, col și tampon vor arăta prezența stafilococului aureu, care este rezistent la penicilină.

Scanned with OKEN Scanner

Cheia succesului tratamentului constă în primul rînd în recunoaşterea bolii. Extragerea tamponului din vagin este urmată de curăţirea completă a vaginului, cu descreşterea rapidă a microorganismelor răspunzătoare. Se va trata şocul, monitorizindu-se presiunea arterială, factorii hematologici şi funcţia cardio-renală. În următoarele cicluri, după şoc, nu vor mai fi întrebuinţate tampoane.

În ciuda riscului ulceraţiilor vaginale, a alterării mucoaselor şi a şocului toxic, un mare număr de femei continuă să folosească tampoane vaginale, ca o metodă de protecţie în timpul menstrei. *Prevenirea bolii* poate fi posibilă prin nefolosirea continuă a tampoanelor în timpul menstruaţiei şi prin evitarea produselor care conţin materiale superabsorbante. Folosirea intermitentă şi, mai ales, în timpul nopţii a vatei ţinută în regiunea perineală, este recomandată. Degetele trebuie spălate înainte de introducerea tamponului. Înainte de introducerea lui, vulva va fi spălată, iar în timpul introducerii în vagin labiile trebuie îndepărtate.

11.12. Leucorea fără substrat infecţios

Printre cauzele care determină leucoreea, simptomul cel mai frecvent întîlnit în vaginite, este şi o tulburare hormonală, încă neprecizată, ca, de exemplu, cea indusă de contraceptive sau de sarcină. În timpul unui stres, asociat, probabil, cu alţi factori necunoscuţi, rata descuamării vaginale creşte şi cantitatea de exsudat vaginal poate deveni alarmantă (Friedrich, 1985). Se constată leucoree neinflamatoare la aproximativ 10% dintre femeile prezentate pentru scurgeri vaginale. La acestea examenele cito-biocenotice decelează numeroase celule vaginale descuamate, rare polinucleare sau absenţa lor, cu relativ rari germeni în special Gram pozitivi, cel mai frecvent bacili Döderlein.

Studiindu-se 215 cazuri de leucorei fără substrat infecţios (Feldstein I., Ciucă Tr., 1978), se constată un procentaj mai ridicat la gravide, îndeosebi în a doua parte a gestaţiei, la fetiţe între 11 şi 14 ani, la femei cu tensiune premestruală şi la femei care iau estroprogestative. Aceste date ne-au sugerat că leucoreea neinflamatoare poate fi constatată la femei cu un dezechilibru între hormonii sexuali ; prezenţa progesteronului în cantitate mai mare ar determina o descuamare vaginală însemnată iar estrogenii în exces, o trecere mai activă a plasmei prin peretele vaginal în lumen, fapt constatat şi experimental, la şobolance, cu radioizotopi, după administrarea de estrogeni (Ciucă Tr., Toader M., 1977).

Diagnosticul de leucoree neinflamatoare îl pune numai examenul cito-biocenotic al exsudatului vaginal.

La aceste femei am încercat restabilirea echilibrului hormonal local printr-un aport de estrogeni sau progesteron la nivelul vaginului, prin administrarea „ţintită" a acestor hormoni, înglobaţi în ovule vaginale ; prin acest tratament autori ca Vandrely şi Naguyen Thi Long (1976) raportează vindecări de durată. Rezultatele obţinute de noi au fost nesatisfăcătoare, leucoreea find ameliorată numai în timpul şi puţin timp după tratament, recidiva constituind regula.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultatele obținute ne-au dus la concluzia că tratamentul hormonal local în leucoreea fără substrat infecțios este ineficace și că sînt necesare noi investigații, tratamente cu medicamente care, introduse în vagin, să diminueze transsudarea și descuamarea locală ; aceasta rămîne în continuare o preocupare a ginecologilor.

În leucoreea neinflamatoare, în prezent, nu indicăm nici un tratament. Explicăm femeilor sau fetițelor că scurgerea albă este datorată unui transsudat vaginal mai abundent, că sînt sănătoase și nu prezintă o infecție vaginală ; ele pleacă din cabinet liniștite. Aceste femei cu leucorei fără substrat infecțios, trebuie deosebite de cele cu *vaginite psihosomatice*, rar întîlnite. Pacienta prezintă liste lungi de medici și medicamente, toate fără rezultat în vaginita acuzată ; caracteristic la aceste femei este întreruperea activității sexuale. Procedeele diagnostice de rutină nu arată modificări patologice ; celulele, flora, pH-ul și aspectul mucoasei vaginale sînt normale. Aceste bolnave pot fi vindecate de psihiatru, dar cele mai multe nu acceptă această sugestie.

Scanned with OKEN Scanner

12.

VULVO-VAGINITA LA FETIȚE

În practică, cel mai des mama își aduce fiica la consultație la cabinetul de ginecologie infantilă, pentru o scurgere vaginală. Leucoreea, cel mai comun simptom al vulvo-vaginitelor la fetițe, este mai rară decît la adultă, însoțită de alte simptome ca prurit, arsuri, hiperemie și edem local, uneori de disurie și polakiurie. Toate leucoreele la fetițe trebuie considerate patologice exceptînd leucoreea fiziologică a nou-născutei și cea prepubertară, constatată aproximativ doi ani înainte de menarhă.

Vulvo-vaginitele fetițelor sînt importante nu prin gravitatea lor, ci prin frecvență, ele ocupînd un domeniu larg în partenologie și prin faptul că, uneori, sînt dificil de tratat. În cabinetele de ginecologie infantilă din Policlinica M.Ap.N. și Spitalul Municipal, 1/3 din fetițe consultă medicul pentru o scurgere vaginală, iar dintre cele care revin, cel mai frecvent după tratament, pentru aceleași simptome, sînt fetițele cu vulvo-vaginite.

12.1. Ecosistemul vaginal la fetițe

Cunoașterea colpoecosistemului, a particularităților biocenozei la fiecare vîrstă este indispensabilă pentru înțelegerea, diagnosticarea și tratarea vulvo-vaginitelor.

Ecosistemul vaginal la fetițe este în continuă schimbare reflectînd modificările produse în întregul organism ; variațiile condițiilor abiotice duc la schimbări în biocenoză, care favorizează sau defavorizează o specie sau alta, motiv pentru care *microfauna vaginală are particularitățile sale la fiecare vîrstă*. De la naștere la pubertate, colpoecosistemul prezintă patru importante modificări : perioada de nou-născut, perioada de liniște genitală, perioada prepubertară și pubertară.

Scanned with OKEN Scanner

Imediat după naștere fetița are vaginul plin cu lichid amniotic matern, cu pH alcalin ; epiteliul vaginal are o grosime moderată iar glicogenul este prezent în celule, ca rezultat al prezenței estrogenilor materni în organismul fetiței ; există puțini lactobacili, dar suficienți pentru a proteja nou-născutele de infecții, împreună cu modificările determinate de hormonii materni și cu lichidul amniotic (care are o acțiune bacteriostatică și bactericidă) (Sweet, 1985).

După scurgerea lichidului amniotic din vagin, *în faza hormonală de nou-născut*, sub influența estrogenilor materni, epiteliul vaginal este gros (aproximativ în ziua a 4-a efectul estrogenilor asupra peretelui vaginal este maxim), multistratificat, bogat în glicogen. Vaginul conține bacili Döderlein care transformă glicogenul din celulele epiteliale în acid lactic, aciditatea conținutului vaginal avînd pH-ul în jur de 4,5. Glandele cervicale produc gleră din abundență care contribuie la *formarea leucoreei fiziologice a nou-născutei*. Cea mai mare parte din nou-născute au un exces fiziologic de secreție vaginală, care începe a doua zi după naștere. Exsudatul vaginal și secreția cervicală determină un conținut vaginal gros, alb-gri, deseori puțin mucos, care acoperă vulva și umple vaginul ; acesta devine adesea sanguinolent. Leucoreea dispare a 7-a a 10-a zi după naștere. Ea nu este patologică și nu necesită nici un tratament.

Protejată de aciditatea vaginală și de leucoreea fiziologică, nou-născuta poate, totuși, să contracteze o vulvită sau o vulvo-vaginită prin iritație mecanică (dată de talc sau lenjerie), prin lipsa de igienă sau prin contaminare de la mamă (tricomonază, candidoză, gonoree).

Perioada de liniște hormonală începe după eliminarea hormonilor placentari și materni, fapt ce determină o schimbare radicală în structura ecosistemului, începînd de la 3–4 săptămîni după naștere și durează pînă aproape de pubertate. Cu toate că în acest interval de timp, o cantitate minimă de secreție hipotalamohipofizară și estrogenică ovariană există, o perioadă de aproximativ un deceniu după naștere, funcția sexuală este lineară, aproape inexistentă, atît în ceea ce privește secrețiile hormonale cît și manifestările lor asupra organelor țintă (Luca și Vîrtej, 1985). În această perioadă labiile mari sînt practic inexistente și nu protejează vestibulul și vaginul, epiteliul vaginal se subțiază, bacilii Döderlein dispar, cantitatea de glicogen din peretele vaginal se reduce, acidul lactic diminuează, glandele cervicale nu mai produc gleră, iar vaginul este invadat de microbi potențial patogeni. Aceste modificări anatomice și fiziologice, la care se adaugă existența relativ frecventă, mai ales la cele mai mici, a petelor de urină și fecale în regiunea vulvară și perineală, predispun fetița în această perioadă la infecții. Datorită lipsei estrogenilor fetița contractează greu trichomonaza și micoza, modificările din colposistem fiind nefavorabile dezvoltării paraziților și ciupercilor.

Perioada prepubertară începe în jur de 8–10 ani, cînd ovarele încep să producă estrogeni. Această modificare va imprima alte trăsături colpoecosistemului, care va manifesta noi însușiri structurale, funcționale și comportamentale. Epiteliul vaginal se îngroașă și numărul de straturi crește. Celulele superficiale poligonale, cu nucleu mic, bogate în glicogen se

Scanned with OKEN Scanner

decuamează iar transsudatul din lumenul vaginal creşte. Glandele cervicale secretă gleră din abundenţă. Se formează astfel un lichid protector, mai mult sau mai puţin gros, alb, opac, omogen, lipit de epiteliul subiacent. Vaginul este de culoare normală, neinflamat. Aceasta este leucoreea pubertară (Peter), hormonală (Longhin), descuamativă funcţională (Sersiron), lactică (Cerbonnet) sau fiziologică prepubertară (Hartgill). Ea poate fi în cantitate variată, uneori putindu-se recolta din vagin 5–10 ml lichid. Ea este neiritantă ; totuşi, dacă există o lipsă de igienă, zona perivulvară şi partea superioară a coapselor devin eritematoase ; în aceste situaţii, leucoreea fiziologică poate fi interpretată greşit ca vaginită. Dozările hormonale efectuate în această perioadă indică o insuficienţă luteală (Sersiron, 1962). La aceste fetiţe este preferabil să se aştepte stabilirea echilibrului hormonal, decît să se administreze hormoni, în scopul de a face să cedeze un simptom benign. În leucoreele prepubertare, tratamentul se va limita la toaleta zilnică a regiunii vulvare, prin spălături sau ştergeri uşoare cu o soluţie antiseptică sau infuzie de muşeţel, urmată după unii autori (Longhin, 1970), de pudraj cu talc.

O dată cu apariţia hormonilor estrogeni fetiţa poate contracta infecţiile adultei, ca trichomonaza şi micoza, iar pe de altă parte, prezintă o apărare superioară celei din faza de repaus hormonal.

După instalarea pubertăţii, biotopul şi biocenoza vaginală se modifică ciclic, datorită modificărilor ciclice ale hormonilor sexuali.

Exceptînd cele două situaţii amintite, leucoreea fiziologică a nou-născutei şi cea pubertară, cînd scurgerea vaginală este lipsită de semnificaţie patologică, vulvo-vaginita fetiţelor are o mare diversitate etiologică. Pentru acest motiv se impune stabilirea unui diagnostic precis în fiecare caz, astfel încît să fie selecţionat tratamentul cel mai eficace.

Interogatoriul mamei şi al fetiţei dă indicaţii utile în aproximativ jumătate din cazuri ; rareori, prin el se pune diagnosticul. Acesta trebuie să se refere la următoarele aspecte :

– simptomele acuzate, abundenţa leucoreei, aspectul scurgerii vaginale (lichid, granulos, filant, gros, apos, sanguinolent etc.), dacă este sau nu mirositoare, dacă este însoţită de usturimi sau mîncărimi (uneori fetiţa acuză prurit pentru a avea pretext să se masturbeze), prurit anal, tulburări micţionale (disurie, polakiurie, incontinenţă urinară) ; în general pentru aceleaşi simptome fetiţele sînt aduse la medic după un timp mai lung de la apariţia lor decît adultele ;

– circumstanţele în care au apărut simptomele : brusc sau insidios, imediat după naştere, concomitent cu o conjunctivită, o dată cu apariţia caracterelor sexuale secundare, după tratamente hormonale sau cu antibiotice, în timpul unei boli contagioase, imediat după o enterocolită, după un contact sexual superficial etc. ;

– infecţii vulvo-vaginale coexistente la mamă sau la personalul apropiat.

De multe ori mama şi fetiţa nu spun toate simptomele de la început. Interogatoriul va trebui să fie continuat şi completat în timpul şi după examenul clinic, care orientează medicul spre unele întrebări, urmate,

Scanned with OKEN Scanner

uneori, de al doilea examen clinic sau de unul paraclinic (de exemplu, folosirea unui stilet butonat pentru detectarea unui corp străin în vagin).

Fetițele trebuie ascultate ; am avut cazuri în care cu toate că ele spuneau medicilor consultați că li s-a introdus de către un băiat sau o fetiță sau și-au introdus singure, un anumit obiect în vagin, nu au fost ascultate, unele ajungînd la cabinetul de ginecologie infantilă, după ce au consultat în jur de 10 medici.

12.2. Examenul genital

Examenul genital trebuie efectuat după ce copilul a fost pregătit și asigurat că acesta nu va fi dureros. Înlăturînd teama micii bolnave, prin scurte explicații, cu delicatețe, numai excepțional acesta nu se poate efectua. Pregătirea lor de către părinți are o importanță deosebită ; am avut cazuri cînd fetița a refuzat examenul, pentru ca după o săptămînă să revină și să fie foarte cuminte. Un copil foarte mic, însă, trebuie imobilizat. Prezența mamei este de dorit în toate cazurile, ea trebuind să știe exact ce se face fiicei sale.

Examenul vulvei trebuie făcut cu blîndețe, *prin îndepărtarea labiilor lateral și în jos*, spre perineu ; îndepărtarea lor lateral numai, produce, frecvent, soluții de continuitatea cutaneo-mucoase, în partea posterioară a vulvei.

Din experiența noastră, examenul vaginului nu este necesar totdeauna, dar prezența instrumentarului de ginecologie infantilă este obligatorie, într-un cabinet în care se consultă fetițe. După unii autori (Sersiron), examenul vaginului este obligatoriu la orice fetiță care se prezintă în cabinet, deoarece „omițîndu-l se pot face greșeli grosolane". El nu se efectuează sub anestezie decît la fetițe foarte fricoase. După statisticile noastre efectuate în cabinetele de ginecologie infantilă din Policlinica M.Ap.N. și Spitalul Municipal, numai la 11% din fetițele cărora li s-a făcut vaginografie, a fost necesară anestezie generală. Puțini autori (Hartgrill) consideră că singura cale pentru stabilirea unui diagnostic corect este examenul sub anestezie. Patologia vaginului fetițelor, complexă și variată, necesită pentru investigații un instrumentar special. Ținînd cont de fiziologia copilului, mentalității părinților și de dificultățile care apar în cursul examenului, de anatomia variată a regiunii examinate (vulva cu diferite forme ale himenului și colul incomplet dezvoltat), de faptul că fetițele au o sensibilitate crescută, întovărășită de oarecare teamă etc., *ginecologul pediatru trebuie să aibă o gamă de instrumente*, cu care să facă față situațiilor diverse, respectînd integritatea himenului și evitînd traumatizarea țesuturilor foarte fragile. Pentru examinarea vaginului, unii autori (Marin, Serison) recomandă specule tubulare, auriculare, de diferite calibre, cu diametrul de 7–10 mm și lungi de 7–10 cm. Alți autori (Kucerea) folosesc speculul ORL bivalv. Oglinda frontală Clar este indispensabilă la între-

Scanned with OKEN Scanner

buințarea lor. Aceste specule confecționate și folosite de noi (fig. 12.1), nu ne-au satisfăcut. Sînt mai utile valve și specule asemănătoare celor utilizate pentru adulte, mult mai mici însă, pe care le-am confecționat (fig. 12.2 ; 12.3 ; 12.4 ; 12.5).

Angelescu, Birloiu și Ciucă (1968) au imaginat o „trusă de ginecologie infantilă" cu un instrumentar complex, cu unele instrumente confecționate, altele împrumutate din alte specialități medicale (O.R.L., oftalmologie etc.), cu ajutorul căreia, în afară de investigații, se pot efectua tratamente și

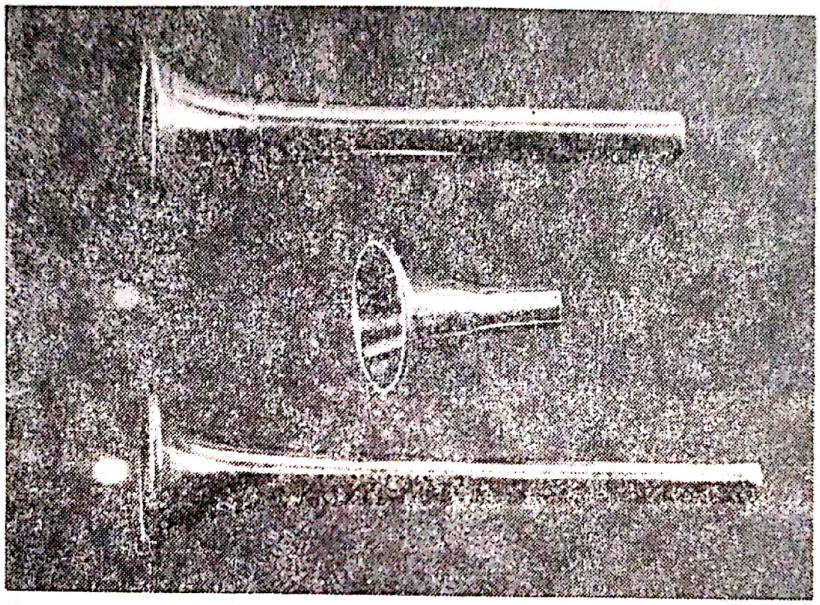


Fig. 12.1. — Specule tubulare, de diferite calibre, cu diametrul de 7–10 mm și 7–10 cm lungime — în mijloc un specul auricular.

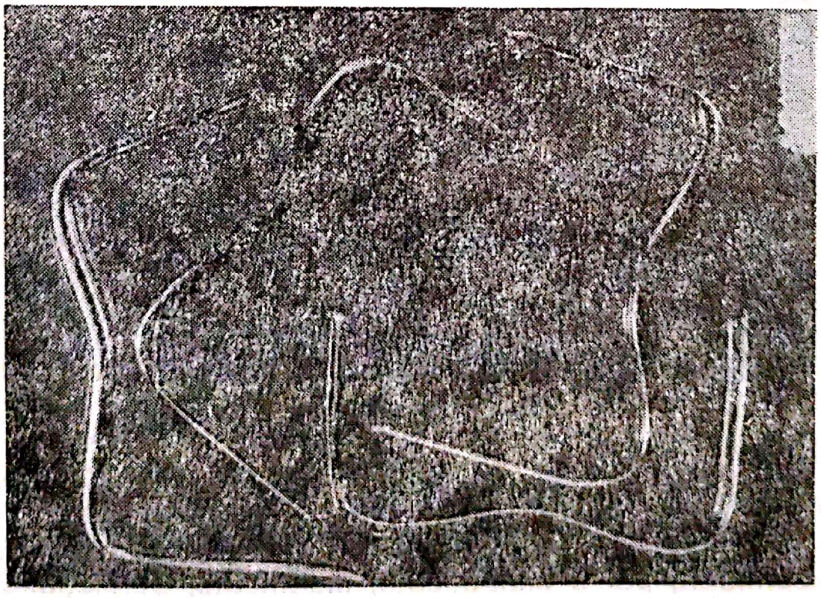


Fig. 12.2. — Valve vaginale de 2–10 mm lățime.

Scanned with OKEN Scanner

mici intervenții, de urgență (suturi, extrageri de corpi străini etc.). În trusă în afară de valve, specule, vaginometru, am pus pense anatomice Pean și Kocher, porttampon, un bisturiu, un cateter uretral, o sondă canelată,

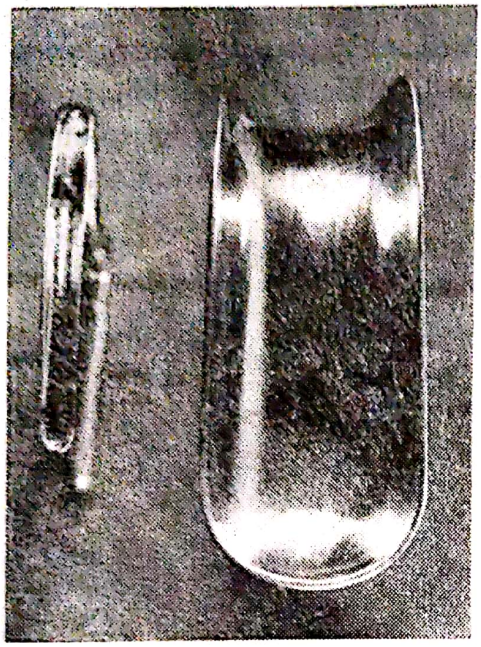


Fig. 12.3. — Valve vaginale ; asemănătoare cu cele folosite pentru adulte, mult mai mici însă.

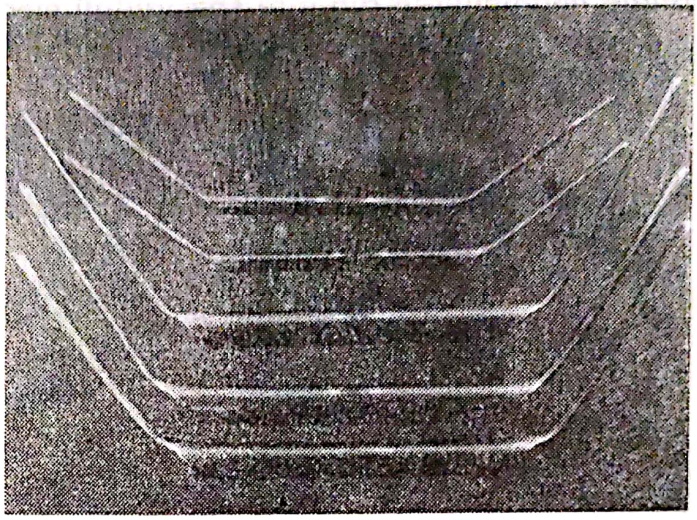


Fig. 12.4. — Valve cu unghiuri obtuze (sînt mai ușor de manevrat).

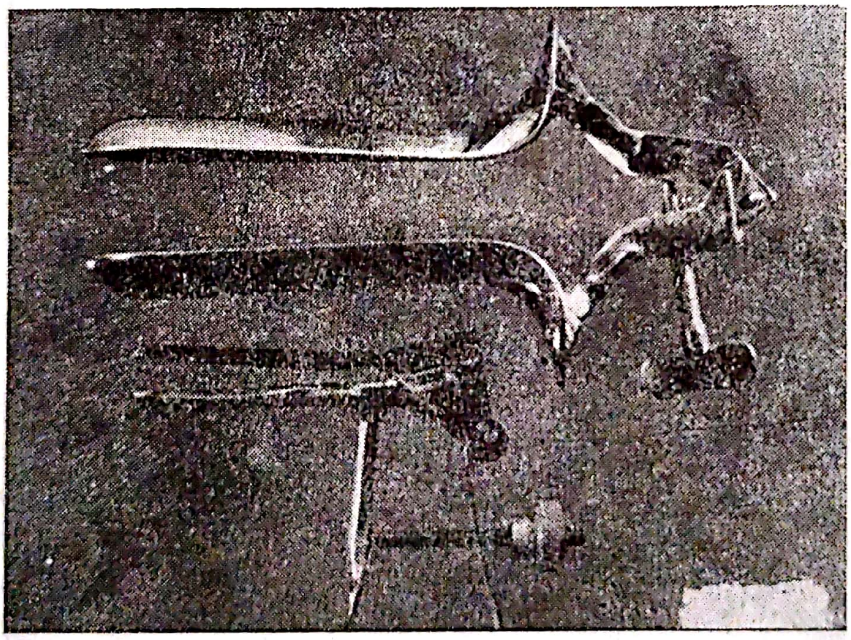


Fig. 12.5. — Specule vaginale late de 3–8 mm.

o seringă, ace fără vîrf pentru instilații vaginale, spatule stomatologice, portac și ace, o sondă Nelaton, oglindă frontală etc. (fig. 12.6 ; 12.7).

Aceste instrumente pe care le-am făcut cu ajutorul unor maiștri din diferite întreprinderi, pot fi multiplicate, modificate, perfecționate de medicii care se ocupă de ginecologia pediatrică.

Scanned with OKEN Scanner

Traversarea himenului se face sub presiune minimă, în cele mai multe cazuri el constituind un obstacol psihologic. Examenul este terminat cînd colul a fost observat și peretele vaginului complet explorat ; se extrage

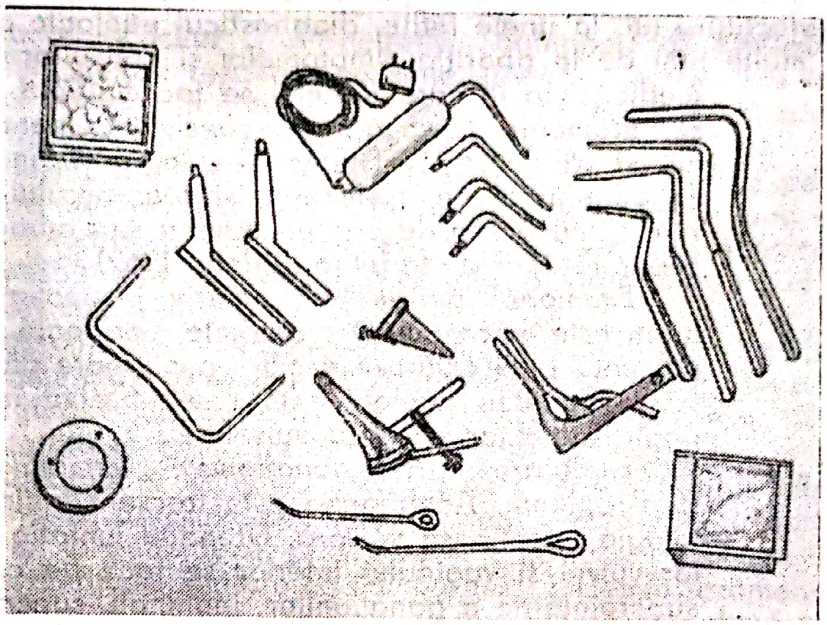


Fig. 12.6. — Conținutul trusei de ginecologie infantilă.

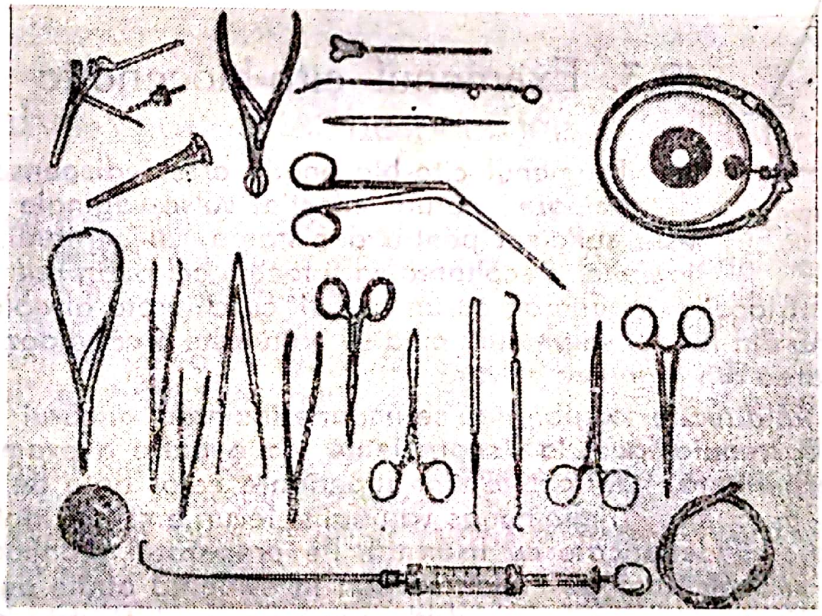


Fig. 12.7. — Conținutul trusei de ginecologie infantilă.

speculul sau valvele lent și progresiv. Reperarea colului este, adesea, dificilă, la fetiță el fiind rar pe linia mediană. În momentul examenului se poate preleva conținut vaginal, cu o pensă porttampon (Morin) sau cu o chiuretă alveolară. În prezent folosim un vaginometru, instrument con-

Scanned with OKEN Scanner

fecționat de noi (fig. 12.8) ; acesta prezintă la partea distală a tijei, care se arcuiește ușor, o chiuretă de 0,6 mm, cu care se prelevează exsudat vaginal.

Înainte sau după vizualizarea vaginului, trebuie efectuat *tactul rectal*. Datorită neefectuării lui, la unele fetițe, diagnosticul etiologic al vaginitei se pune la multe luni de la apariția simptomelor și consultarea primului medic, timp în care fetiței i se fac multiple investigații și tratamente. El va aprecia consistența peretelui vaginal și va depista existența unui corp străin în vagin ; va determina, de asemenea, starea uterului și a ovarelor ; leucoreea de origine uterină sau tubară este excepțional întîlnită la fetițe (Bîrloiu, 1969).

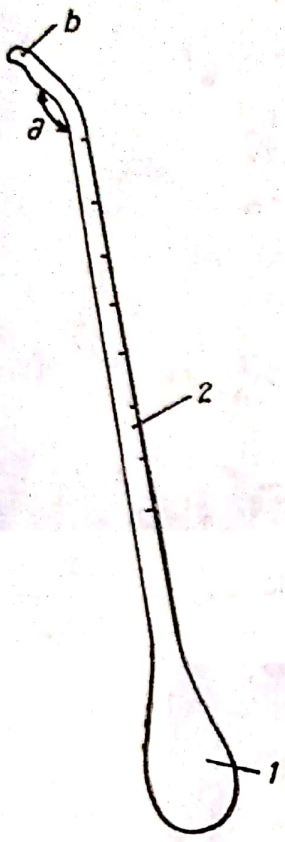


Fig. 12.8. – Vaginometru.

Examenul perineului, inclusiv inspecția orificiului anal, este necesar. O hiperemie perianală sugerează prezența unei oxiuraze a cărei confirmare dă explicația vulvo-vaginitei ; uneori, oxiurii se observă în regiunea anală sau chiar la nivelul vulvei.

Explorarea ariilor ganglionare termină examenul loco-regional. Adenopatia este frecvent întîlnită în patologia infecțioasă vulvară. Drenajul limfatic al leziunilor vulvei și vaginului inferior se face de către grupa superointernă a ganglionilor inghinali superficiali. Leziunile mediane, mai ales cele periuretroclitoridiene dau adenopatie bilaterală.

12.3. Examenul cito-biocenotic

Examenul cito-biocenotic este indispensabil pentru determinarea naturii infecției vulvo-vaginale și, deseori, este suficient pentru depistarea, cu certitudine, a etiologiei ei. Recoltarea va fi făcută cel puțin patru zile după un tratament local sau general, cu un specul, cu chiureta alveolară sau cu vaginometru, din fundul vaginului ; cînd se bănuiește o candidoză, este mai utilă recoltarea din regiunea vulvară.

Examenul direct extemporaneu se impune înaintea oricărui examen de laborator. El trebuie făcut la fiecare fetiță, ca o parte a examenului genital. Cu experiență, informațiile sînt superioare celor date de preparatul colorat sau de culturi. Trichomonas vaginalis, levurile și pseudofilamentele de candide sînt identificate cu ușurință. Pe preparatul proaspăt, la care se adaugă și o picătură de Lugol, se pun în evidență ouăle de oxiuri din vagin. Infecția cu Haemofilus se evidențiază cu ușurință prin granulațiile tipice care se constată pe suprafața celulelor. Bacilii Döderlein, de asemenea, pot fi identificați. Numărul mai mare sau mai mic de leucocite, precum și stratul din care s-au descuamat celulele epiteliale sînt semnificative pentru diagnostic.

Examenul preparatelor fixate și colorate prin diverse metode permite un diagnostic citologic, bacteriologic, parazitologic și fungic.

Scanned with OKEN Scanner

În practică, la aceste examene am constatat multe greșeli, sau acestea sînt eronat interpretate : diagnosticarea prezenței parazitului Trichomonas vaginalis, fără ca acesta să existe în vagin (pentru care fetița a făcut tratamente repetate, prelungite) ; punerea diagnosticului de gonoree, numai pe prezența diplococilor Gram-negativi ; buletinele de analiză sînt interpretate greșit, pentru rezultate normale, uneori descrise mai în amănunt, fetițele fiind scoase din colectivitate (creșe, cămine, școli) și trimise la medic pentru tratarea vaginitei, pe care nu o au etc.

Culturile nu sînt necesare cînd diagnosticul a fost pus pe preparatul proaspăt sau colorat. Sînt utile culturile pe mediul Sabouraud sau Nickerson pentru micoze și, mai ales, cele pentru gonococ ; acestea din urmă sînt indispensabile la fetițe, cînd în exsudatul vaginal s-au pus în evidență diplococi Gram negativi.

Antibiograma practicată pentru germenii vaginului în totalitate nu este utilă, deoarece mai multe determinări, efectuate în același timp, din același conținut vaginal, indică sensibilități diferite (Ciucă, și colab., 1968). O *greșeală* constatată la consultațiile de ginecologie infantilă este că la fetițe, cu sau fără vaginite, se indică antibiograma din conținutul vaginal se izolează un microb, aproape totdeauna normal pentru vaginul fetiței, cu sensibilitatea lui la antibiotice, pentru care fetița face tratament inutil.

Examene complementare ca leucograma, glicemia, examenul materiilor fecale pentru ouă de paraziți, colpografia simplă sau după introducerea în vagin a unei substanțe de contrast, pH-ul etc., sînt rareori utile.

Majoritatea autorilor clasifică vulvo-vaginitele fetițelor în nespecifice, specifice și secundare.

12.4. Vulvo-vaginitele nespecifice

Afecțiuni frecvente, adesea contagioase, de etiologie multiplă, cu un tablou clinic variat, vaginitele nespecifice neliniștesc prin persistență și prin recidivă. Ele se întîlnesc mai ales la fetițele din perioada de liniște hormonală, favorizate de lipsa apărării anatomice și fiziologice a vaginului ; estrogenii nu joacă un rol protector absolut, vulvo-vaginitele cu „germeni banali" existînd, mult mai rar însă, și la fetițele din perioada pubertară.

Am constat aceste vaginite la 1/4 dintre fetițele prezentate în cabinetul de ginecologie infantilă. Dintre fetițele cu leucoree, 70% prezintă vaginite nespecifice. Morin și colab. (1970) constată la fetițele consultate că 72,3% sînt vulvo-vaginite și 27,7% vulvite simple. După alți autori (Sersiron, 1962) localizarea infecției este aproape exclusiv vulvară.

Etiopatogenie

La fetița sănătoasă, flora bacteriană a vaginului se găsește într-un echilibru labil, care se poate rupe sub influența unor cauze variate ; schimbarea biocenozei are loc prin înlocuirea speciilor bacteriene comensale prin alte specii sau prin schimbări cantitative ale reprezentanților florei vaginale obișnuite. Defectele de îmbrăcăminte, jocul copiilor, umblarea cu mîinile murdare la organele genitale, parazitarea intestinului, contamina-

Scanned with OKEN Scanner

rea prin cadă, de la lenjeria părinților sau surorilor, lipsa de igienă (fetițe uneori foarte frumos îmbrăcate, aduse în serviciul de ginecologie infantilă, au, mult mai frecvent decît adultele, o igienă deficitară), determină apariția în biocenoză a unor specii noi, care pot crea o stare de disbacterie cu transformări radicale sau chiar catastrofale pentru unele microorganisme. Noua specie, găsind condiții abiotice și biotice care nu-i pot limita dez-

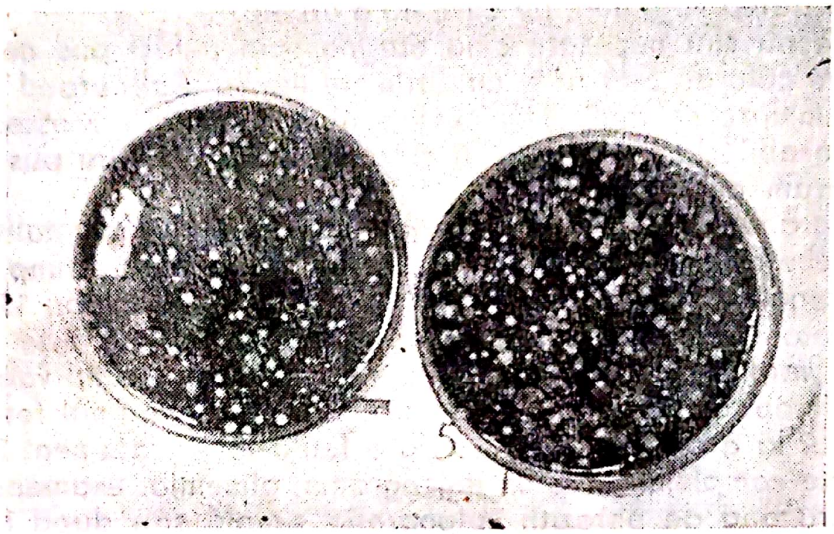


Fig. 12.9. — Cutii Petri cu geloză-sînge ; germeni izolați de pe două degete ale unei fetițe de 4 ani înainte și după spălare (cu apă, fără săpun).

voltarea, se înmulțește în masă, ducînd la dereglarea echilibrului ecosistemului, la nașterea unei vulvo-vaginite (fig.12.9).

Vulvo-vaginita nespecifică, datorată infecției sinergice cu Gardnerella vaginale și variați microbi anaerobi, mai frecvent cu Bacteroides și Peptococcus sp. (vezi capitolul vulvo-vaginite nespecifice), una dintre cele mai frecvente infecții vulvo-vaginale la adulte este relativ rar întîlnită la fetițe. In general, se consideră vulvo-vaginita nespecifică, asemănătoare cu cea obișnuit constatată la adulte, infecția vaginală care conține celulele caracteristice „clue cells" și un miros neplăcut ; al treilea simptom căutat la adulte este pH-ul mai mare de 5, care, la fetițe preadolescente, nu este luat în considerare, deoarece el este în jur de 7, în mod obișnuit, dar nu a fost standardizat încă (Hammerschiag și colab., 1985).

Sînt puține date în literatură, despre prezența Gardnerellei vaginale și a vaginitelor nespecifice la fetițele preadolescente. Hammerschiag și colab. (1978) izolează Gardnerella prin culturi la 14% dintre fetițele investigate ; prezența organismului nu a fost asociată cu vaginite. Paradise și colab. (1982) încercînd să izoleze Gardnerella de la 54 de fete în premenarhă cu vulvo-vaginite și la 40 sănătoase, nu constată microbul în nici un caz. Hammerschiag și Cumming (1985) investigînd 31 de fetițe violate și 23 cu himenul intact „neviolate", în vîrstă de 2 1/2–13 ani, constată la cele violate, la mai puțin de 48 de ore de la viol, un singur caz cu vaginită nespecifică 1/31 (3,3%), iar după mai mult de 7 zile încă șapte ; total 8/32 (25,2%) ; 5 din 8 prezentau o scurgere vaginală pe care nu au avut-o înainte de viol și disurie, iar 2 miros neplăcut, caracteristic ; la examenul

Scanned with OKEN Scanner

microscopic pe preparat proaspăt, celule caracteristice. Din lotul martor 1/23 (4%) a prezentat la primul control o leucoree moderată și miros caracteristic, simptome care nu s-au mai observat la a doua vizită, efectuată după 7 zile.

Diagnosticul, probabil, de vulvo-vaginită nespecifică la preadolescente se pune pe prezența scurgerii vaginale, în care se constată la examenul microscopic pe preparat proaspăt celule caracteristice „clue cells" (celule epiteliale descuamate, cu un număr mare de microbi pe suprafață, cu margini complet mascate de cocobacili Gardnerella vaginale) și mirosul neplăcut caracteristic de pește stricat.

Vaginita produsă de Haemophilus vaginalis și anaerobi se constată mai frecvent la fetițe, după instalarea ciclurilor menstruale și prezintă aceleași caractere cu vaginita nespecifică a adultelor (vezi capitolul Vaginita nespecifică).

Tratamentul se face cu metronidazol 15–20 mg/kilocorp, în 24 de ore, în 2 sau 3 prize, 4–5 zile.

O vulvo-vaginită severă se poate declanșa în *cursul bolilor infecțioase* prin pătrunderea în ecosistem a microbilor specifici bolii (a stafilococului aureu în cursul infecțiilor respiratorii, a streptococului β hemolitoc în scarlatină etc.) sau a *microbilor saprofiți, potențial patogeni, existenți în regiunea perineală* (enterococul sau stafilococul alb, de exemplu). Aceștia, ajungînd în colposistem, se înmulțesc datorită stării de anergie a organismului fetițelor. Contribuie la declanșarea vaginitei și igiena deficitară a regiunii vulvo-perineale, frecvent observată la fetițele cu boli infectocontagioase. Vulvo-vaginita cu Shigella se constată obișnuit la fetițele cu enterocolite ; 50% dintre fetițele preadolescente cu diaree prezintă infecții vaginale.

În tratamentele cu antibiotice pe cale generală, administrate fetițelor pentru unele afecțiuni, antibioticul pătruns în ecosistemul vaginal poate determina o adevărată catastrofă biologică, care limitează numărul populațiilor, supraviețuind numai speciile rezistente. În constituirea noii biocenoze, microbii nepatogeni sau potențial patogeni, rezistenți la antibioticul administrat, care se găsesc printre elementele vechii biocenoze și care erau neimportanți în viața biocenozei, se vor înmulți, vor deveni elementele dominante în vagin, imprimînd anumite caractere biocenozei, determinînd o vaginită.

Germenii constatați cel mai des sînt de origine intestinală (Escherichia coli, Enterococul și Proteusul), rino-faringiană Corinebacterium, Stafilococ, Moraxella, Pneumococ, Neisseria negonococici) de origine cutanată (Streptococ și Stafilococ nepatogen) sau din praf și pămînt (Proteus). În vulvovaginitele rebele la tratament, trenante, recidivante s-a observat frecvent predominanța anaerobilor (Bret, 1967 ; Solomon, 1972). Haemophilus vaginalis este constatat după instalarea pubertății.

Manifestări clinice

La fetițe există multe nuanțe ale simptomelor vulvo-vaginitelor nespecifice, de la o ușoară hiperemie vulvară pînă la vulvo-vaginite purulente, cu ulcerații și vegetații întinse. De cele mai multe ori vulva este congestionată, hiperemia interesînd și meatul urinar. Rar se observă leziuni minime la nivelul vulvei și examenul cu valve sau speculul relevă un aspect inflamator al vaginului și exocolului. Edemul vulvar este variabil.

Scanned with OKEN Scanner

Leucoreea este necaracteristică, albă sau purulentă, galbenă sau verzuie, mucoasă sau gleroasă, groasă sau fluidă, abundentă sau discretă, mult mai rar decît la adultă, urît mirositoare. Rareori leucoreea este însoțită de senzația de arsură, prurit vulvar sau vaginal, polakiurie și usturimi în timpul sau la sfîrșitul micțiunii.

Vulvo-vaginitele prezintă, totuși, unele particularități în raport cu etiologia lor.

Vulvitele nou-născutului și sugarului. Copilul pînă la 2 ani și jumătate, cu imaturitatea sfincteriană, mai frecvent nocturnă (Stocker, 1979), cu rezistența epitelială scăzută (Bîrloiu, 1969), datorită prezenței urinii și materiilor fecale în regiunea vulvo-perineală, realizează o inflamație vulvară, cu hiperemie și edem, care evoluează apoi cu vezicule și pustule. Leziunile sînt limitate, de obicei, la vulvă și perineu, mai rar întinzîndu-se pe abdomen și coapse. Această *vulvită este provocată de liberarea amoniacului urinar sub acțiunea bacteriilor. Intertrigoul* survenit la nivelul perineului și a coapselor, mai frecvent la fetițele grase, cu igienă deficitară, se întinde la vulvă, determinînd o vulvită. *Impetigoul vulvar* se produce, de asemenea, datorită igienei deficitare. Regiunea vulvară contaminată de mîinile sugarului este invadată de bule superficiale, cu lichid clar, care devin pustule, apoi cruste (Houlne, 1971). Impetigoul vulvar este foarte contagios în creșe, putîndu-se întinde repede de la un copil la altul (Longhin, 1970).

În vulvo-vaginita secundară unei infecții respiratorii, cînd stafilococul aureu a fost transferat din gură sau nas, prin mîini, la vulvă, debutul este acut, iar hiperemia și pruritul accentuate (Warren, 1973) ; la 60% dintre copiii care au stafilococ aureu în vagin, el s-a constatat și în nas (Martin și colab., 1982).

În vulvita streptococică, din scarlatină, leucoreea determinată de streptococul hemolitic, este, de obicei, fluidă, rar mucopurulentă, uneori sanguinoletntă (Vesely, 1970). Se insalează, de obicei, insidios ; rar, debutul este brusc, cu febră, tumefierea vulvei și adenită inghinală.

După unii autori (Bret, 1967), *proteusul* stă pe primul loc între factorii etiologici ai vulvo-vaginitelor la fetițe. Leucoreea este apoasă, gri, brună, adesea urît mirositoare, uneori cu prurit și senzație de arsură. *Colibacilul,* germen condiționat patogen, determină cel mai des vulvite, iar enterococul, mai ales infecții vaginale (Pleceaș, 1971).

Unii autori (Greenhill, 1974), cred că vaginul inferior și vulva sînt populate de o mare varietate de *virusuri.* În timpul și după *rujeolă* apare, deseori, o vulvită care poate fi de natură virotică ; la fel, în timpul hepatitei epidemice. Vulvo-vaginita cu *herpesvirus* se constată la fetițe după instalarea pubertății (vezi vulvo-vaginita herpetică). Etiologia virotică a unor vulvo-vaginite la fetițe este o problemă neclarificată încă, infecția vulvo-vaginală putîndu-se datora virusului sau exacerbării microbismului latent, datorită unei stări anergizante a organismului.

Vulvita alergică poate fi determinată de săpun, de detergenții utilizați la spălatul lenjeriei insuficient clătită sau de lenjeria prea strîmtă sau din fibre sintetice.

Vulvitele ulcerative constatate la copiii debili, insuficient nutriți, pot avea două aspecte : *sindromul Whitwet-Behçet* caracterizat prin ulcerații vulvo-vaginale recidivante, asociate cu ulcerații ale gurii și pielii, este de origine necunoscută (vezi subcapitolul ulcerații vaginale ; sindromul Behçet)

Scanned with OKEN Scanner

și *ulcerele acute vulvare Lipschutz*, cu debut acut, febră și stare generală alterată. Leziunile încep cu mici suprafețe de necroză superficială care se aprofundează în ulcerații ovalare, cu margini neprecise. Fundul ulcerațiilor este acoperit de o secreție purulentă, groasă. Cauza este necunoscută ; unii autori atribuie boala Bacilului crassus, un bacil nepatogen constatat, uneori, în vagin (Houlne, 1971).

O *vulvită ulcero-vegetantă* am întîlnit la o fetiță în vîrstă de 4 ani cu hipogamaglobulinemie congenitală (fig. 12.10).

Tratament

Tratamentul vulvo-vaginitelor nespecifice este condiționat de etiologia și localizarea procesului inflamator : vulvo-vaginal sau vulvar. Caracterul benign al unui mare număr de leucorei nespecifice permite ca, dacă din motive tehnice sau materiale, nu se pot face investigații, să se recomande tratamentul după experiența medicului. În caz de eșec va fi efectuat un examen complet.

În vulvo-vaginitele fetițelor se aplică o terapie antiinflamatoare, de cele mai multe ori topică, cu antibiotice. Tratamentul local va fi aplicat de două sau trei ori pe zi. Flora fiind, de obicei, polimorfă, se recomandă un antibiotic cu spectru larg sau asocierea sinergică a 2–3 antibiotice. Se folosește neomicina în concentrație de 0,5–2%, kanamicina 0,5%, gentamicina 1%, polimixina 0,1%, eritromicina 3%, tetraciclina 3%, framicetina 2,5%, bacitracina 50 000 u %. Întrucît penicilina, inclusiv preparatele semisintetice și streptomicina au proprietăți sensibilizante, nu sînt indicate în preparate topice. Sulfamidele, datorită sensibilizărilor de grup (grup para), sînt foarte rar utilizate în terapia topică. Hidrocortizonul în concentrație de 2,5% și 1% se folosește pentru acțiunea sa antipruriginoasă și antiinflamatoare. Vitamina A favorizează cicatrizarea.

În cazul vulvitelor, soluția sau suspensia de antibiotice se administrează cu un picător nazal (Cabozeva, Lang, Peter), 5–7 zile consecutiv ; cînd este asociată și o vaginită, acest mod de administrare al medicamentelor nu este util. Personal, introducînd cu picătorul substanțe radioactive în porțiunea externă a vaginului animalelor de experiență, am constatat că ele nu pătrund decît în cantitate foarte mică în fundul vaginului, fapt ce ne determină să recomandăm instilarea antibioticului cu un ac bont

Fig. 12.10. – Vulvită ulcero-vegetantă la o fetiță de 4 ani, cu hipogamaglobulinemie congenitală.

introdus pînă în fundul vaginului, fetiţa stînd pe canapea, cu genunchii flectaţi. Ea va sta culcată, cu un tampon de vată la nivelul vulvei, timp de 15–20 de minute.

Cremele cu antibiotice sînt calmante, emoliente şi răcoritoare, prin evaporarea lichidelor conţinute.

Pastele sînt suportate mai bine pe tegumente, avînd o acţiune decongestionantă şi absorbantă. Pasta se întinde pe pielea şi mucoasa vulvară, cu o spatulă într-un strat egal.

Pomezile constituie un înveliş oarecum impermeabil, care face ca produsele de secreţie să rămînă pe loc, împiedicînd evaporarea apei, determinînd o vasodilataţie, o creştere a osmozei, cu posibilitatea ca medicamentul incorporat să acţioneze mai profund. Dacă pomada se aplică pe leziuni inflamatoare acute, procesul congestiv se va accentua. Pentru acest motiv, pomezile nu se vor aplica decît în vulvite, fără fenomene de inflamaţie acută sau subacută.

Ştergerea pomezilor se face cu ajutorul unei bucăţi de vată înmuiată în ulei vegetal.

Se pot aplica medicamente româneşti, cu antibiotice, gata preparate ca Fluocinolon N, cremă sau spray (conţinînd şi neomicină), Nidoflor unguent (care conţine neomicină, triamcinolon şi nistatină), Tetraciclină unguent, Unguent oftalmic cu Kanamicină sau Kanamicină şi hidrocortizon.

Unii autori (Sersiron, 1962 ; Tomulescu, 1971) recomandă ca tratament asociat spălături vulvare cu soluţie apoasă de permanganat de K 1/4 000.

În cazul vulvitelor streptococice, care prezintă deseori soluţii de continuitate sau cînd acestea au fost determinate de grataj, se badijonează leziunile cu *coloranţi* în soluţii apoase sau alcoolice (pătrund mai profund în mucoasă şi tegumente), cu acţiune antimicrobiană şi antibiotică. Dintre acestea mai des folosite sînt : cristal violet 1%, violet de genţiană 1%, albastru de metilen 1%, cu sau fără alcool 10%, la 2 zile interval. Se pot face, de asemenea, la 2 zile, atingeri cu nitrat de argint în soluţie apoasă de 1–2%, după care se aplică unguent cu antibiotice.

Cînd asociată vulvitei, fetiţa prezintă şi o vaginită, sînt utile *creionaşele vaginale cu antibiotice*, introduse în vagin de 2 ori pe zi. Unii medici (Tomulescu, 1971) raportează rezultate bune prin instilaţii vaginale cu argirol sau protargol 2–5%. Tomulescu şi Ştefan (1971), de la Policlinica de copii din Bacău, comunică rezultate bune după introducerea de ADC în vagin.

În vaginitele nespecifice, *administrarea estrogenilor naturali sau sintetici*, în asociaţie cu antibiotice, este clasică (Longhin, 1970). Unii autori (Hartgill, Morin, Sersion etc.) recomandă administrarea estrogenilor pe cale orală. Longhin şi colab. (1970) indică sintofolin 0,5 mg la 2 zile, timp de 10–20 de zile sau creionaşe vaginale care conţin 800–1 000 u foliculină sau 0,2 mg sintofolin. După unii autori (Holmes şi colab. 1983), administrarea topică şi/sau sistemică de estrogeni, în tratamentul vulvo-vaginitelor fetiţelor, nu este utilă. Alţi medici, printre care ne numărăm şi noi, preferă crema sau pomada cu 1% estrogeni. Rezultatele inconstante observate şi raportate ne-au sugerat (Sîrbu P., Ciucă Tr., Racoviţă V., 1976), efectuarea unui studiu în care să urmărim în ce măsură hormonii estrogeni introduşi în vagin produc modificări favorabile vindecării vulvo-vaginitei.

Scanned with OKEN Scanner

S-a cercetat reactivitatea vaginului față de estrogenii administrați local la 120 de fetițe în vîrstă de 3–14 ani. Majoritatea micilor paciente se prezentaseră la consultațiile de ginecologie infantilă pentru leucoree. Nu au fost introduse în statistică fetițele cu trichomonază, gonoree și micoză. De asemenea au fost excluse fetițele cu corpi străini în vagin, la care am observat, frecvent, un indice acidofil și cariopicnotic mult superior față de acela al majorității fetițelor de aceeași vîrstă.

S-au administrat în vagin cu ace secționate și șlefuite Ginosedol 0,5–2,5 mg sau Sintofolin 1–5 mg. Administrarea a fost unică la 1/3 din fetițe, de 2 sau 3 ori, la interval de 2–3 zile, la celelalte.

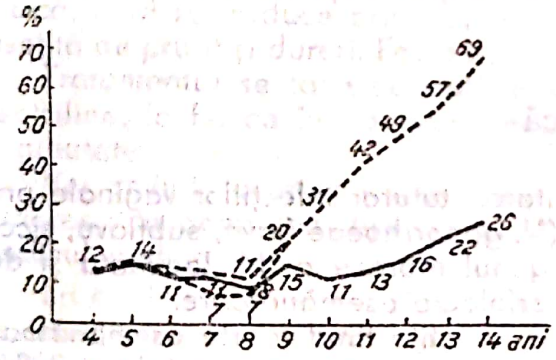
Răspunsul receptorului vaginal a fost urmărit timp de 15–25 de zile, în timpul și după terminarea administrării prin frotiuri citovaginale recoltate zilnic sau la 2–3 zile, comparîndu-se valorile lor cu cele ale frotiului interpretat înainte de introducerea estrogenilor în vagin.

Recoltarea conținutului vaginal s-a făcut din fundul vaginului, cu o chiuretă alveolară.

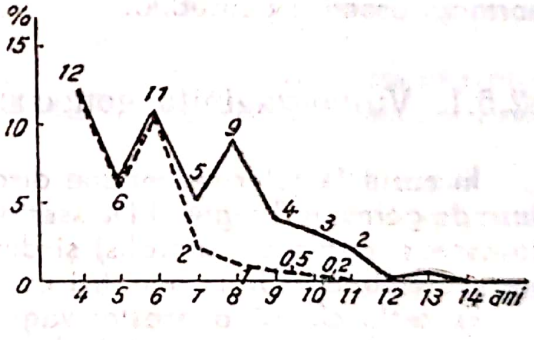
Frotiurile au fost fixate într-un amestec de alcool și eter în părți egale și colorate după tehnica diferențiată Dănilă-Muster.

Indicele cariopicnotic (I.K.P.) și indicele acidofil (I.A.) nu se modifică semnificativ după administrarea de estrogeni în vagin pînă la vîrsta de 9 ani. La 9–10 ani, I.K.P. și I.A. s-au modificat după o administrare în 40% din cazuri ; indicii încep să crească în prima zi după introducerea estrogenilor în vagin, mărirea procentelor continuînd să se producă pînă în a 6-a zi, cînd acestea ajung să crească cu 5–25%. După a 6-a – a 7-a zi, indicii scad treptat spre valorile inițiale. După trei administrări, valorile I.A. și I.K.P. cresc în 88% din cazuri. La 11, 12 și 13 ani, după o primă administrare de estrogeni, la peste 55% din fetițe survin modificări în citologia vaginală, în unele cazuri indicii ajungînd la 80–90%. După 2–3 administrări, în citologia vaginală sînt observate modificări la 90% din fetițe ; la majoritatea I.A. și I.K.P. cresc pînă în jur de 85% (grafic 12.1).

Frecvența celulelor bazale se modifică rar și nesemnificativ pînă la 7 ani, după aplicarea intravaginală de estrogeni. La 7–8 ani, după o singură administrare, la 67% din fetițe, celulele bazale diminuează ca frecvență, ele scăzînd pînă la 0–5%, indiferent de procentul prezentat înainte de administrare ; după 10–12 zile, valorile revin la normal. După 2–3 administrări numărul lor scade, în majoritatea cazurilor la 0, chiar



Grafic 12.1. – Modificarea indicelui acidofil după administrarea de estrogeni.



Grafic 12.2. – Frecvența celulelor bazale în frotiul cito-vaginal înainte și după administrarea de estrogeni intravaginal.

cînd I.A. și I.K.P. se modifică nesemnificativ. Începînd de la 9 ani, o singură aplicare intravaginală de estrogeni este urmată în mod constant de o scădere a numărului celulelor bazale, în majoritatea cazurilor la zero (grafic 12.2). La fetițe, celulele bazale constituie elementul cel mai sensibil la acțiunea estrogenilor, scăderea lor fiind modificarea cea mai precoce și mai constantă observată la nivelul receptorului vaginal, după administrarea de estrogeni în vagin.

Reducerea celulelor parabazale urmează îndeaproape scăderea bazalelor.

Scanned with OKEN Scanner

Evaluarea transformărilor din frotiul citovaginal după administrarea intravaginală de estrogeni, constituie un test care indică necesitatea sau inutilitatea estrogenilor în terapia vaginitelor. Administrarea estrogenilor în tratamentul vaginitelor este indicată numai la fetițele la care, după primele administrări, se produc modificări în frotiul citovaginal. De regulă, administrarea lor în tratamentul vulvo-vaginitelor nu este indicată înainte de vîrsta de 7 ani.

Bazați pe rezultatele obținute, considerăm că *estrogenoterapia locală este utilă numai la fetițele de peste 9 ani.*

Cînd vulva este congestionată, edemațiată, compresele umede cu infuzie de mușețel sau cu soluție de Romazulan (1 lingură la un litru de apă fiartă și răcită) sînt utile. Compresele umede se fac din tifoane împăturite de 1–12 ori, de dimensiuni care depășesc leziunile, se înmoaie în soluție, se storc și se aplică pe leziune ; se schimbă la 2–3 ore spre a fi menținute continuu umede. Compresele umede au un efect antiflogistic, antiprurigenos, decapant și ușor dezinfectant.

Toaleta locală cu săpun trebuie să fie continuată și după vindecare, lipsa de igienă fiind factorul determinant al unui mare număr de leucorei. Alți medici (Lang) recomandă spălarea cu gălbenuș de ou.

12.5. Vulvo-vaginitele specifice

Din această categorie fac parte vulvo-vaginita gonococică, candidoza vulvo-vaginală și trichomonaza uro-genitală ; *acestea sînt tratate în detaliu la capitolele respective.* Voi aminti unele aspecte specifice fetițelor, cu importanță practică deosebită.

12.5.1. Vulvo-vaginita gonococică

In cazul fetițelor se impune discutarea tuturor infecțiilor vaginale produse de germeni din genul Neisseria (N. gonorrhoeae flava, subflava, sicca, flavescens, perflava, cataralis) și din genul Moraxella (M. lacunata și duplex), diplobacili Gram-negativi cu morfologie asemănătoare.

Expresia clinică a acestor vaginite la fetițe fiind foarte asemănătoare și eroarea de diagnostic plină de consecințe terapeutice, sociale și psihologice, examenul bacteriologic este singurul element decisiv în diagnostic.

La fetițe recoltarea se face din exsudatul vaginal ; uretra este interesată numai după instalarea pubertății, iar glandele Bartholin nu se dezvoltă decît după menarhă.

Etapele diagnosticului bacteriologic arată multiplicitatea erorilor posibile. *Examenul pe preparat proaspăt* este fără importanță. Caracterele morfologice tipice, după *colorarea lamei cu Gram*, se observă, în preparatele microscopice din formele acute ale infecției gonococice, coci asimetrici, grupați cîte doi sugerînd imaginea „boabelor de cafea", Gram negativi intra sau extracelulari, cu dimensiuni uniforme (0,8/0,6 μ). Dar și *ceilalți microbi ai genului Neisseria prezintă strict aceeași morfologie.* Germenii din genul Moraxella, cocobacili gram negativi, de dimensiuni foarte apropiate de

Scanned with OKEN Scanner

cele ale gonococilor, pot fi ușor confundați cu aceștia (Bret, 1966). *Culturile sînt deci indispensabile pentru diagnosticul etiologic al vulvo-vaginitelor determinate de diplococi Gram negativi la fetițe.* Din observațiile făcute în cabinetele de ginecologie infantilă din Policlinica M.Ap.N., și Spitalul Municipal, *marea majoritate a medicilor pediatri și de laborator, uneori și ginecologii, pun diagnosticul de gonoree numai pe aspectul preparatului colorat, greșeală cu implicații multiple.* Pentru a evidenția riscul erorii amintesc o investigație efectuată la fetițe pe 6 000 de prelevări pentru leucoree (Bret, 1967), cînd s-au izolat 7 sușe de Neisseria gonorrhoeae, 12 sușe de Neisseria saprofiți și 153 de Moraxella.

Această dificultate în punerea diagnosticului explică frecvența variată a bolii raportată în literatură, care variază între 1 și 25% dintre fetițele cu leucoree ; în cabinetele de ginecologie infantilă ale Policlinicii M.Ap.N. și Spitalul Municipal, frecvența este sub 1%, dintre fetițele care ne consultă pentru leucoree.

Transmiterea gonocociei este venerianã, prin tentativă de viol, în aproape toate cazurile ; foarte rar gonococul se transmite prin intermediul obiectelor de toaletă, a lenjeriei etc. Majoritatea germenilor nepatogeni din genul Neisseria, ca și din genul Moraxella, se găsesc la copii în gură și în secreția naso-faringiană, de unde, cu mîna, pot fi transportați la nivelul vulvei.

Inflamații tipice vulvo-vaginale nu apar pînă la vîrsta de 2–3 săptămini, din cauza condițiilor din ecosistem nefavorabile dezvoltării gonococului, create de prezența estrogenilor materni în organismul fetiței. După această vîrstă debutul este acut, cu leucoree abundentă care se prelinge prin himen, disurie, polakiurie, hiperemie locală și edem.

La fetițele mici vulvo-vaginita se poate complica cu o *anorectită* gonococică, care se traduce prin secreție, fisuri și eroziuni ale mucoasei anale însoțită de prurit și dureri. Fetițele nu fac anexite (Vesely, 1977).

Tratamentul se face cu antibiotice, principalul mijloc terapeutic fiind penicilina, la fel ca în gonoreea adultelor, dozele fiind adaptate la vîrstă și greutate.

Voi aminti, totuși, pe scurt, unele tratamente recomandate copiilor cu gonoree ; în gonoreea diseminată tratamentul se indică în colaborare cu medicul pediatru.

La copilul nou-născut dintr-o mamă cu gonoree, există un risc ridicat de infecție și, pentru acest motiv, trebuie tratat cu penicilină C cristalină 50 000 u pentru un copil la termen și 20 000 u pentru un prematur, într-o singură injecție administrată intravenos sau intramuscular. Profilaxia topică pentru oftalmia neonatală nu este suficientă deoarece, frecvent, infecția interesează și alte organe, faringele și anusul în special.

Nou-născuții cu oftalmie gonococică trebuie spitalizați și izolați, cel puțin 24 de ore după administrarea tratamentului. Oftalmia gonococică netratată este foarte contagioasă și poate duce rapid la orbire. Penicilina G cristalină 50 000 u/kg pe zi, în primele 2 zile intravenos, va fi administrată 7 zile. Spălarea ochiului cu penicilină (10 000 u/ml penicilină G apoasă) sau soluții oftalmice trebuie efectuată din oră în oră, atîta timp cît este necesar pentru eliminarea secreției. Numai administrarea topică de medicamente nu este suficientă. Ambii părinți ai nou-născutului trebuie tratați pentru gonoree.

Scanned with OKEN Scanner

Nou-născuții cu artrite și bacteriemie trebuie spitalizați și trataţi cu penicilina G cristalină apoasă 75 000 la 100 000 unităţi pe kilogram, pe zi, intravenos, divizate în două sau trei prize, timp de 7 zile. *Meningita* trebuie tratată cu penicilină G cristalină apoasă, 100 000 unităţi pe kilogram, pe zi, divizată în trei sau patru doze, intravenos şi continuată cel puţin 10 zile.

Vulvo-vaginitele necomplicate, uretritele, proctitele sau faringitele la fetiţe vor fi tratate cu o singură injecţie cu amoxicilină 50 mg/kg şi probenecid oral 25 mg/kg (maximum 1 g) sau cu procain penicilină G 100 000/kg intramuscular, plus probenecid 25 mg/kg (maximum 1 g). După majoritatea autorilor administrarea topică şi/sau sistemică de estrogeni, în vulvo-vaginitele gonococice ale fetiţelor nu este utilă. Toate pacientele după tratament vor face culturi iar sursa infecţiei trebuie identificată, examinată şi tratată.

Copiii alergici la penicilină vor fi trataţi cu spectinomicină 40 mg/kg, intramuscular. Copiii în vîrstă de peste 8 ani, pot fi trataţi cu tetraciclină 40 mg/kg pe zi, pe gură, în 4 prize pe zi, 5 zile. Pentru tratamentul complicaţiilor bolii, se vor administra antibiotice în doze pediatrice un timp aproximativ egal cu cel recomandat la adult (vezi capitolul vulvo-vaginita gonococică).

Infecţia cu PPNG la nou-născut trebuie tratată cu cefazolin sau gentamicină în doze corespunzătoare ; fetiţele trebuie tratate cu spectinomicină sau cefatoxin.

Vaginitele cu Neisseria saprofită sau Moraxella evoluează în 1–2 săptămîni către ameliorare şi, adesea, către vindecare. Ele se tratează ca vaginitele nespecifice.

12.5.2. Candidoza vulvo-vaginală

Frecvenţa infecţiilor vaginale fungice la fetiţe, este raportată în literatură într-un mod surprinzător de diferit. După unii autori (Bret J.) împreună cu Proteusul, Candida stă pe primul loc în ceea ce priveşte frecvenţa etiologiei vaginitei la fetiţe. După alţi autori frecvenţa vulvo-vaginitelor micotice este de 6% (Morin), 5% (Peter), 4,7% (Gheorghieci), iar pentru alţii (Sersiron), ele nu se produc decît în perioada hormonală neonatală şi în perioada peripubertară. În cabinetul de ginecologie infantilă, noi am constatat candidoza la 5,7% dintre fetiţele cu infecţii vulvo-vaginale.

Unii autori (Morin, Sersiron) găsesc aproape totdeauna în antecedentele recente ale copilului un tratament cu antibiotice. La fetiţele care frecventează bazinele s-au descris epidemii de micoză vulvo-vaginală (Ost, 1975). Uneori infestarea se produce de la mamă. În majoritatea cazurilor, noi nu am putut lega apariţia candidozei de nici un fapt. De altfel, cercetări de aerobiologie (Golăescu, 1973) arată că în atmosfera oraşului Bucureşti există 200–220 de spori de ciuperci pe cm^3, numărul lor fiind de 2–3 ori mai mare decît al bacteriilor. Candida se dovedeşte a fi fungul cu cele mai multe posibilităţi de contaminare a organismului uman, iar fetiţele se infectează în timpul jocului, de pe pămînt, de pe mîini murdare etc.

Simptomele vulvo-vaginitelor sînt asemănătoare cu cele observate de adulte numai la fetiţele în vîrstă de peste 10 ani, la care caracterele sexuale

Scanned with OKEN Scanner

secundare încep să apară. În perioada de liniște hormonală, după observațiile noastre, majoritatea fetițelor prezintă simptome mai șterse, cu prurit discret cu senzație de usturime de intensitate mică, cu leucoree necaracteristică ; rar vulva este acoperită de false membrane, dar fetița nu acuză nici un simptom subiectiv.

Tratamentul nu diferă, în general, de cel recomandat la adulte (vezi tratamentul candidozei vulvo-vaginale).

La fetițe autorii ieșeni (Dobrescu și colab.), raportează rezultate bune prin badijonări cu lipiodol, zilnic, 10–15 zile.

Se pot administra creionașe vaginale conținînd 150 000–200 000 u. de stamicină timp de 15–20 de zile. Se mai recomandă instilații vaginale cu glicerină boraxată 10% sau suspensie de nistatin 100 000 u/ml.

12.5.3. Trichomonaza uro-genitală

Este o afecțiune relativ rară la fete, incidența ei la fetițele între 0 și 15 ani, care se prezintă în cabinetele de ginecologie infantilă variind în jur de 1% ; frecvența raportată de autori este însă foarte variată. Beric și colab. (1975) constată parazitul la 17,2% dintre nou-născute. După eliminarea hormonilor materni din organismul copilului, modificările din colposistem duc la dispariția receptivității vaginului la infestația trichomonazică, la copii sub un an, procentul fiind de 1% (Chappaz, 1960), iar între 2 și 8 ani scăzînd la 0,08% ; alți autori (Komorowska, 1971) nu-l constată în nici un caz între 1 și 8 ani. La această vîrstă nu am găsit parazitul decît extrem de rar, atunci cînd personal am efectuat examenul cito-biocenotic și acesta considerăm că este rezultatul corect. Numeroase fetițe se prezintă cu buletine de analiză, care indică prezența parazitului ; reexaminînd conținutul vaginal nu am constatat aproape niciodată flagelatul. De la 9 ani procentul începe să crească, la 13 ani ajungînd la 2,1%, iar la 14 la 3%. Trichomonasul se constată la 8,8% din fetele deflorate în timpul pubertății (Bedoya, 1967) și la 50% din fetele cu gonoree (Nicol, 1975).

În privința *patogeniei* sînt, de asemenea, divergențe. Unii autori (Beric, 1974) consideră că la fetițe ne gîndim excepțional la contaminare venerianâ, existînd aproape totdeauna o „infestare de casă", de la un pat comun, de la lenjerie, șervete, prosoape, cadă, closete etc., lipsa de igienă fiind o cauză determinantă. Alți medici (Ciucă Tr., 1974) consideră că infestarea prin cadă, closete, ștranduri este imposibilă (vezi capitolul trichomonazei uro-genitale), iar prin lenjerie foarte puțin probabilă. La tinerele deflorate boala este mai des întîlnită. La fetele nedeflorate infestate, la care s-a insistat, prin interogatoriu s-au constatat totdeauna contacte sexuale superficiale (Bedoy, 1967, Perju și Ciucă, 1971). Peter și colab. (1965) cred că toate virginele cu trichomonază practică *coit ante portas*.

Tratamentul trichomonazei uro-genitale este astăzi perfect codificat. Multiplele tratamente descrise au cedat locul metronidazolului și tinidazolului, care, pînă în prezent, reprezintă mijloace excelente de tratament u bolii. Doza necesară de 15 mg/kg corp pe zi, 5 zile, este total netoxică, fetele suportînd medicamentele mai bine decît adultele ; medicamentele se administrează fracționat la 12, 8 sau 6 ore. Cu acest dozaj se asigură

Scanned with OKEN Scanner

eradicarea tractului uro-genital în proporție de 100%. Metronidazolul și tinidazolul trebuie administrate numai per oral. Tratamentul se aplică și mamelor sau altor perosane de sex feminin, cu care fetițele vin în contact și *la care s-au găsit paraziți.*

Într-un studiu efectuat pe 42 de fetițe cu trichomonază uro-genitală, tratate cu metronidazol și flagyl 15–17 mg/kilocorp/zi, pe o durată de 5 zile, în 2 prize la 12 ore sau în 3 prize la 8 ore interval, Perju și Ciucă (1971) raportează rezultate foarte bune, cu vindecare de 100%.

12.6. Vulvo-vaginitele secundare

În acest grup am încadrat infecțiile vulvo-vaginale consecutive exocervicitei, cele determinate de corpi străini în vagin și secundare oxiurazei.

12.6.1. Exocervicita

Exocervicita este o leziune inflamatoare a exocolului care poate lua aspectul unei ulcerații, eroziuni, ectopie sau ectropion (Crîngu, 1983). Dintre aceste leziuni, la fetițe se constată relativ frecvent *ectopia,* care se manifestă prin apariția pe suprafața colului a unor zone de epiteliu cilindric, provenit din canalul cervical, care înlocuiește epiteliul pavimentos pluristratificat. Se întîlnesc, rareori, ectopii care acoperă aproape toată suprafața colului. Caracteristica colposcopică a acestei leziuni – după badijonare cu acid acetic 3% – este aglomerarea de elemente glandulare sub formă de bobițe de strugure, străvezii, uneori conținînd fiecare cîte un mic vas spiralat.

Ectopia se constată frecvent, imediat după naștere. Bret examinînd 50 de uterе ale fetițelor moarte în perioada perinatală, constată la 2/3 din ele ectopie. Popova și colab. (1973) examinînd histopatologic colul a 100 de fete necropsiate, dintre care unele premature, altele decedate la termen în perioada perinatală, iar 1/3 la vîrsta de cîteva luni, concluzionează că ectopia colului este frecventă la premature și la cele născute la termen și dispare după primele luni de viață. Aceste leziuni pot fi etichetate ca *ectopii congenitale.*

Investigînd cu valve sau speculul 1 483 de fetițe prepubere, Sersiron (1973) nu constată la nici una ectopie și concluzionează că la *fetele prepubere nu există ectopie a colului.* Din 200 de fete în plină pubertate, se constată la 69 (34%) ectopie a colului, concluzionînd că 1/3 *din fete prezintă în perioada pubertară ectopie a colului uterin.* Bell (1982) constată frecvent ectopie în perioada peripubertară. Este greșit numită ectopie congenitală, ea observîndu-se numai în perioada pubertară. Deci, frecvent, *ectopia este prezentă la naștere, dispare în perioada prepubertară și apare la 1/3 din fetițe în perioada pubertară, fapt important de reținut pentru practică,* deoarece la aproximativ 30% din fetițe în perioada prepubertară leucoreea acuzată poate fi determinată de ectopie.

Scanned with OKEN Scanner

La examenul cu valvele mici se constată în fundul vaginului o leucoree abundentă, care acoperă în parte colul, pe care se observă ectopia, mai mult sau mai puțin întinsă. Datorită modificărilor produse de ea în ecosistem, are loc o proliferare a germenilor saprofiți din vagin, care determină infecția ectopiei (o exocervicită) și a epiteliului vaginal (o vaginită). În vagin se constată o *floră mixtă* cu anaerobi și aerobi.

Simptomul principal este leucoreea determinată de secreția celulelor cilindrice inflamate care acoperă exocolul și de vaginita secundară dezvoltării germenilor din vagin, cu numeroase polinucleare, aproape totdeauna prezente (la fetele fără ectopie, cu vagin curat, leucocitele lipsesc sau sînt foarte rare). Se constată, de asemenea, la *examenul microscopic*, lambouri de epiteliu cilindric, provenite din ectopia periorificială (Broux); acestea se observă mai ales în mucusul prezent în vagin, în perioada ovulației ei. Ectopia este mai receptivă la microbi decît epiteliul pavimentos al colului normal (Jones, 1978). Sersiron constată infecția ectopiei la 91% din fete. *Dismenoreea* dispare după tratament la 80% din fete, fapt ce arată că a fost determinată de ectopia colului; această etiologie a dismenoreei este, în general, necunoscută. *Sîngerările*, de obicei discrete, care apar cu puțin înainte sau după instalarea menstrelor, sînt determinate de ectopia infectată, care, se știe că sîngerează ușor. Alte simptome, care nu par legate de leziunea colului, ca *prurit vulvar, disurie, piurie și chiar enurezis*, dispar, uneori, după cicatrizarea ectopiei. *Tulburările de ordin general ca cefaleea, vomă, scăderea în greutate* și, mai ales, *astenie*, au dispărut frecvent după tratament, fapt ce sugerează că, adesea, această exocervicită are un răsunet general.

Biopsia de col, efectuată la șapte fetițe (Sersiron, 1973) arată un epiteliu endocervical infectat (mucoasă glandulară, cu celule cilindrice, cu corion bogat în vase și o reacție inflamatoare subacută).

Etiologie: ectopia se constată la fetițe în perioada perinatală, coincizînd cu estrogenizarea neonatală; ea dispare după eliminarea estrogenilor. Ectopia reapare în perioada peripubertară cînd ovarul începe să secrete estrogeni. La adulte, după tratamente prelungite cu contraceptive, apare, uneori, o ectopie a colului. Nu există ectopie în perioada prepubertară și în postmenopauză. Toate acestea sînt argumente în favoarea unei etiologii hormonale a ectopiei, fiind cauzată de o hiperestrogenie sau o insuficiență luteală.

Tratament: Sersiron (1973) raportează rezultate bune prin badijonarea colului cu o soluție coloidă acidă (Negatol), 3 sau 4 badijonări, la 10–15 zile interval; epitelizarea se produce rapid, de obicei după două badijonări, uneori și după una. La unele fetițe se practică electrocauterizarea. Donezis (1968) și Laval (1970) recomandă tratament local tamponînd colul cu o soluție acidă, o dată pe săptămînă, 3–5 săptămîni.

12.6.2. Vaginite determinate de corpi străini în vagin

Corpul străin ajuns în vagin, constituie un factor abiotic care exercită o acțiune complexă asupra colpoecosistemului. El determină, prin acțiune mecanică, o modificare a pereților vaginali, care poate ajunge pînă la necroza celulelor și o reacție inflamatoare, care duce la modificarea con-

Scanned with OKEN Scanner

stantelor biochimice ale vaginului. Corpul străin exercită, de asemenea, o acțiune complexă asupra biocenozei vaginale, antrenînd schimbarea structurii ei. Sîngele foarte frecvent constatat în vagin în prezența unui corp străin, favorizează înmulțirea microbilor. Modificările pereților vaginali sînt favorabile reproducerii unor populații care schimbă echilibrul existent în ecosistem, luînd naștere o nouă biocenoză. Chiar un corp străin foarte mic, o bucată de vată sau hîrtie, de exemplu, are consecințe importante, asupra populațiilor microbiene, determinînd schimbarea relațiilor în biocenoză ; se produce o infecție secundară prezenței corpului străin în vagin.

La 1,5% dintre fetițele prezentate în cabinetele de ginecologie infantilă, se constată corpi străini în vagin. Obiectele extrase constituie un veritabil muzeu de curiozități : pietre, nisip, nasturi, monede, creioane, ace, plante, bucăți de stofă, vată etc. *Corpii străini ajung în vaginul fetițelor*, incidental, cînd, în timpul jocului, pătrund prin orificiul himeneal sau își introduc reciproc în vagin un obiect, în timpul toaletei, cînd pătrunde în vagin hîrtie și/sau materii fecale sau datorită tendinței pe care o au fetițele de a-și introduce corpi străini în orificiile naturale, în vagin la fel ca în gură, ureche, nas.

Vîrsta fetițelor este între 2 și 9 ani, cu o frecvență maximă între 3 și 4 ani.

Simptomele sînt, deseori, patognomonice : o scurgere vaginală brună sau sanguinolentă, frecvent urît mirositoare, cu o ușoară hiperemie vulvară. Uneori fetița prezintă o scurgere albă abundentă, cu vulva de culoare normală ; cînd ea nu cedează la tratament, probabilitatea este mai mare ca să fie determinată de un corp străin. În aproape toate cazurile introducerea corpului străin se face fără lezarea himenului. Vaginul, prezintă, de cele mai multe ori, în contrast cu vulva, o hiperemie marcată.

Diagnosticul se pune în majoritatea cazurilor după ce fetița face tratamente variate. Din experiența noastră, el se precizează în medie după 8 luni de la prezentarea la primul medic, după ce fetița a fost prin multe cabinete și a făcut zeci de analize. Dintre micile noastre paciente, unele au fost internate luni de zile pentru infecție urinară sau pubertate precoce ; la acestea diagnosticul de corp străin se pune de obicei, după ieșirea lor din spital, într-un cabinet de ginecologie sau ginecologie infantilă. Diagnosticul este ușor de pus dacă medicul se gîndește și la această posibilitate.

Anamneza rar furnizează date utile care să ajute la punerea diagnosticului. Am avut un caz în care o fetiță de 3 ani și jumătate, a consultat mulți medici, căutînd să-i convingă că un băiat i-a introdus „înăuntru" burete de la un scaun ; în cabinetul de ginecologie infantilă al Spitalului Municipal am crezut-o și i-am extras buretele (fig. 12.15) ; altă fetiță imediat ce a introdus un ac a spus mamei care a mers în aceeași zi la un spital de copii și de acolo la noi, de unde a plecat cu un diagnostic clar : acul era în vezica urinară. *Inspecția vaginului* prin îndepărtarea labiilor în afară și posterior, fără ajutorul vreunui instrument, uneori pune în evidență corpul străin. Prin *tactul rectal* frecvent, se poate palpa un corp străin (monedă, creion, pietricele etc.). Explorarea vaginului cu un *stilet butonat* sau cu un *ac fără vîrf* este utilă uneori, punînd în evidență corpi străini de consistență mărită, ca pietre, nasturi, etc. *Inspecția vaginului cu valve sau*

Scanned with OKEN Scanner

specul este indispensabilă cînd corpii străini sînt în profunzime sau cînd au o consistență mai mică (vată, stofă, fragmente de plante etc.).

Colpografia este o metodă de investigație uneori valoroasă în diagnosticarea corpilor străini. Pentru a nu iradia fetița de mai multe ori, de la început vaginografia trebuie efectuată după administrarea sub-

Fig. 12.11. — Dop de cauciuc, de la un flacon de streptomicină în vaginul unei fetițe de 4 ani ; diagnosticul a fost pus de noi la mai mult de un an de la consultarea primului medic, după internare pentru pubertate precoce.

stanței de contrast în vagin. Vaginografia „pe gol" fără introducerea unei substanțe iodate, de cele mai multe ori nu este utilă, majoritatea corpilor străini găsiți de noi în vaginul fetelor fiind radiotransparenți. Vaginografia, cu introducerea substanței de contrast, are și avantajul de a indica poziția corpului străin și nivelul la care se găsește el. Sînt mai utile substanțele liposolubile (am utilizat cu predilecție lipiodol soluție iodată uleioasă în concentrație de 40%), care dau o opacitate bună datorită conținutului mare în iod și nu se elimină din vagin în momentul injectării, decît în cantitate mică ; resorbindu-se extrem de puțin din vagin dau foarte rar fenomene de iodism. *Executarea vaginografiei* se face pe masa radiologică, fetița fiind culcată cu fața în sus, cu genunchii flectați ; rar fetița trebuie imobilizată. *Instrumentarul* necesar este simplu : un ac lung și gros (pentru culdocenteză), tăiat la capătul distal (pentru a nu înțepa vaginul), adaptat la o seringă. Se introduce acul, apoi se adaptează seringa și se injectează lent în vagin substanța de contrast în cantitate optimă ; un volum mic nu înconjură în întregime corpul străin cu substanță iar o cantitate mare umple vaginul, un strat gros din substanță radioopacă, înconjurînd corpul străin, mascîndu-l ; din experiența personală cantitatea optimă este de 2 mililitri (fig. 12.12, 12.13, 12.14, 12.15).

Scanned with OKEN Scanner

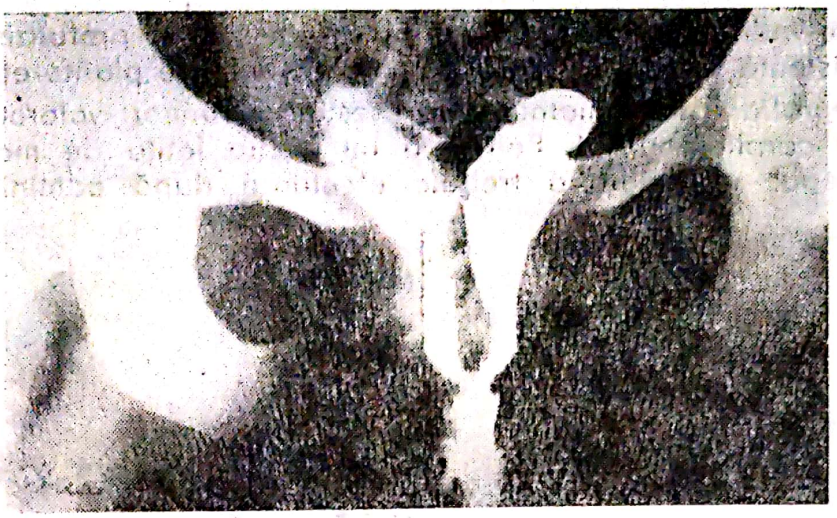


Fig. 12.12. — Contitatea mică de vată în vaginul unei fetițe de 11 ani, cu debilitate mintală, cu vagin dublu.

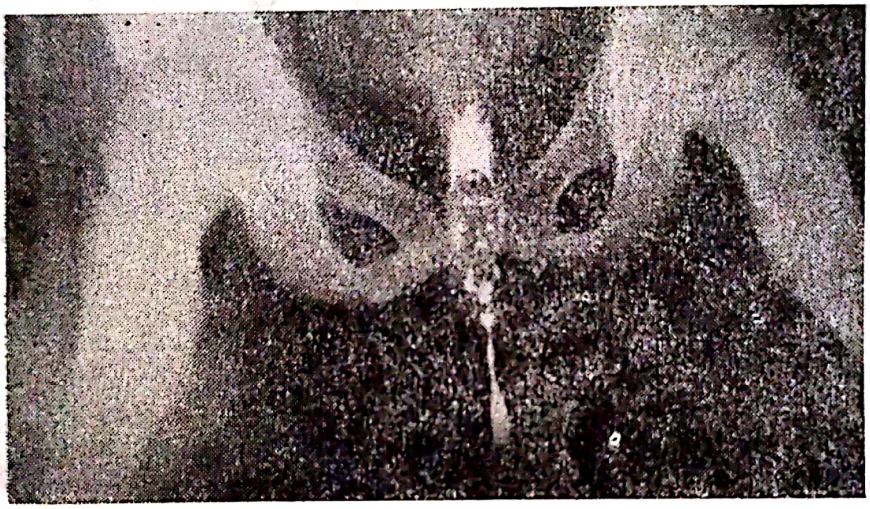


Fig. 12.13. — Fragment dintr-o jucărie extrasă de la o fetiță de 4 ani, la aproximativ 6 luni după consultarea primului medic : 2 luni fetița a fost internată pentru „infecție urinară" ; „piuria" era din vagin.

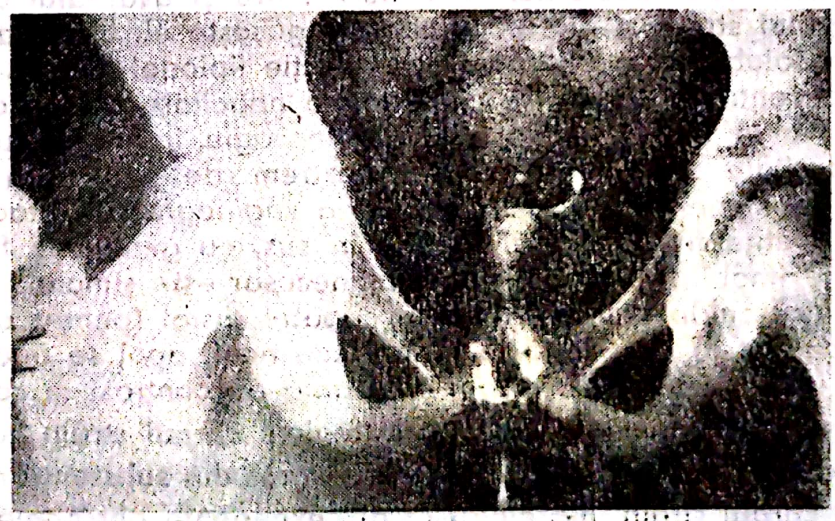


Fig. 12.14. — Din vaginul fetiței de 4 ani s-a extras o cantitate relativ mare de vată.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 12.15. — Lipiodolul introdus cu oarecare dificultate în vaginul unei fetițe de 4 ani, este ținut în fundul vaginului de către buretele care a fost „îndesat" în vagin.

Fig. 12.16. — Între 1/3 medie și superioară se pare că există o diminuare a substanței radioopace (vaginografie fals pozitivă).

Fig. 12.17. — În 1/3 inferioară a vaginului pare a fi un corp străin (vaginografie fals pozitivă).

Scanned with OKEN Scanner

Vaginografii fals negative sînt datorate unei tehnici deficitare. Rareori am observat *vaginografii fals pozitive*, pe filmul radiologic apărînd imaginea unui corp străin, care nu se constată la explorarea vaginului (fig. 12.16, 12.17).

Vaginografia nu este necesară totdeauna ; ea se va efectua numai după epuizarea celorlalte metode de investigație ; uneori, numai îndepărtînd labiile, se observă, prin inelul himeneal, corpul străin. Trebuie evitată cît mai mult posibil iradierea ovarelor, punînd plăci de plumb pe abdomen la nivelul lor ; după cercetările noastre (Sîrbu, Ciucă, Racoveanu – comunicare Congresul Mondial de Obstetrică, Ginecologie, Mexic, 1976) – într-o vaginografie ovarul absoarbe 240–320 milirazi.

Este recomandabil să se facă, înaintea efectuării colpografiei, cercetarea toleranței la iod ; dacă apar semne de intoleranță se va renunța la ea.

Diagnosticul cu ultrasunete reprezintă o metodă deosebit de utilă în ginecologia infantilă, avînd un aport mai mare decît la adulte în diagnosticarea afecțiunilor aparatului genital. Din multiplele situații în care ecografia îmbunătățește orientarea diagnostică, trebuie subliniat și faptul că, din experiența cabinetelor de ginecologie infantilă din Spitalul Municipal și Policlinica M.Ap.N., este o metodă foarte utilă în diagnosticarea corpilor străini, aspect pe care nu l-am găsit descris în literatura consultată. În general, ultrasonograma arată o imagine ecodensă (de xcm/ycm), situată în zona imaginii colului uterin (cînd este în fundul vaginului), cu contur net (sau neregulat), sugerînd prezența unui corp străin.

Examenul cito-biocenotic al exsudatului vaginal nu este necesar ; după extragerea corpului străin, infecția vaginală dispare. Dacă este efectuat, el arată, de obicei, o infecție severă cu foarte bogată floră polimorfă și foarte numeroase leucocite ; raportul leucocite/celule descuamate de 6–11/1. *Determinarea germenului și antibiograma* nu sînt utile.

Datorită modificărilor de degradare produse, unii corpi străini nu pot fi identificați nici după extragerea lor.

În acest caz, fragmentele extrase din vagin vor fi examinate *microscopic* (care ne poate identifica, uneori, fragmente de plantă etc.) (fig. 12.18), *biochimic* (care poate pune în evidență vată, fragmente de

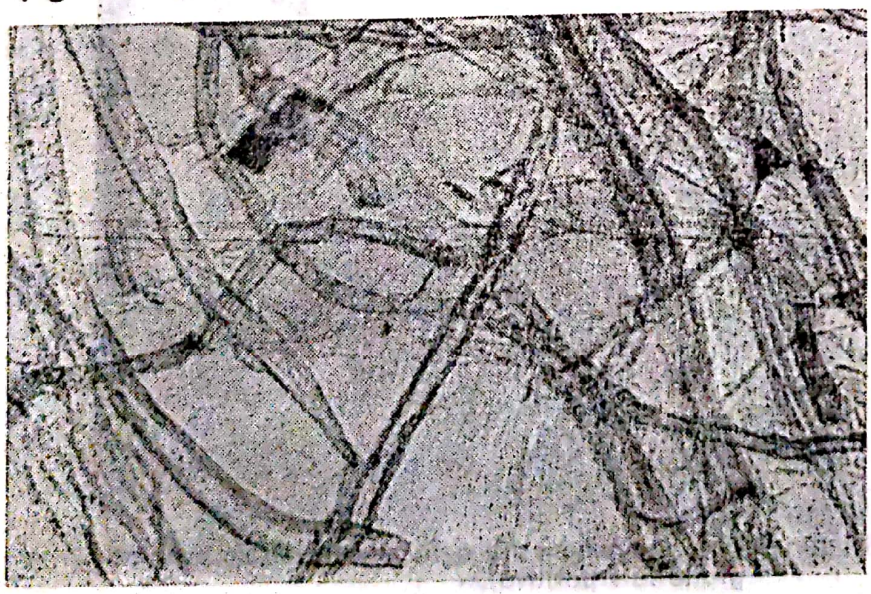


Fig. 12.18. – Corp străin care, macroscopic, nu a putut fi determinat ; examenul microscopic pune în evidență fragmente de plantă.

Scanned with OKEN Scanner

stofă, materii fecale etc.) (fig. 12.19) sau *histopatologic* (care pune în evidență corpi străini organici ca materii fecale, fragmente ovulare, excepțional fragmente din un neoplasm vaginal) (fig. 12.20).

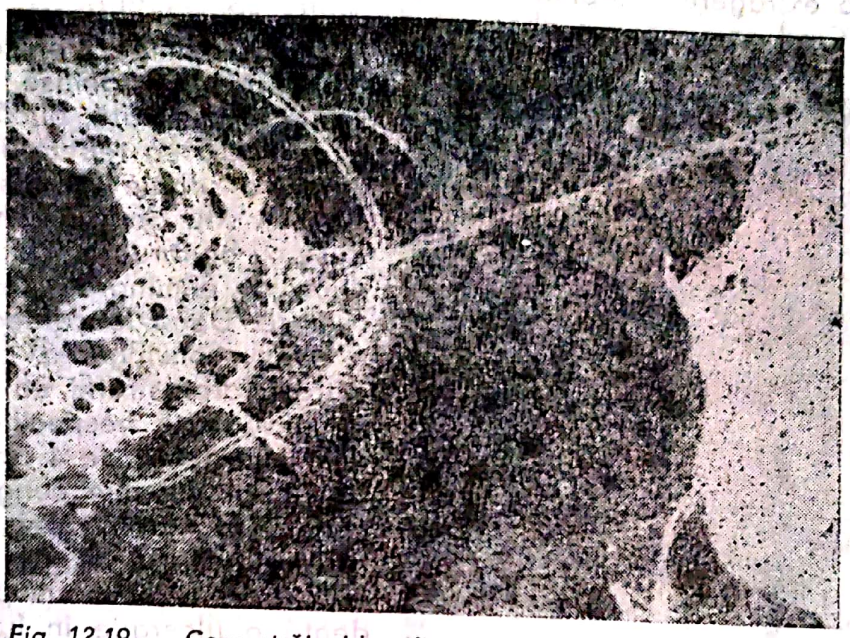


Fig. 12.19. — Corp străin identificat biochimic ; bucăți de stofă.

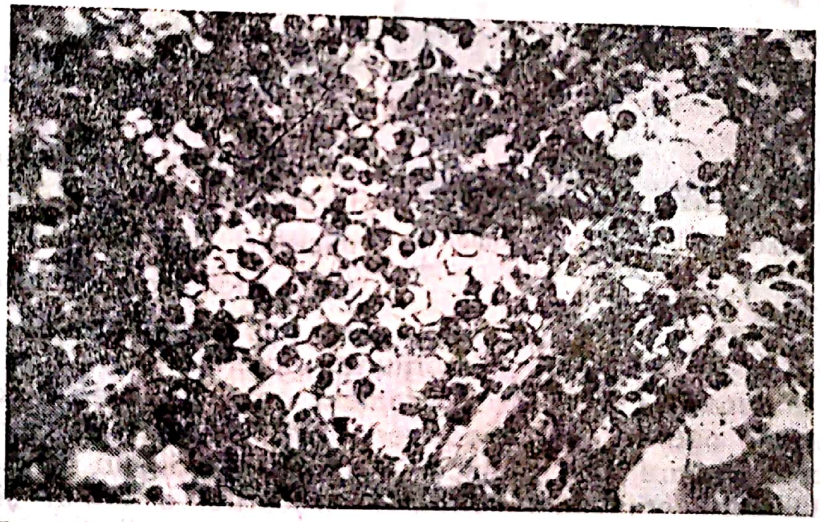


Fig. 12.20. — Corp străin expulzat din vagin în timpul tractului rectal, la o fetiță de 16 ani, prezentată la cabinet pentru leucoree. Examenul histo-patologic a indicat prezența unui neoplasm de vagin cu celulele clare.

Tratamentul constă în extragerea corpului străin, care se face cu instrumente confecționate pentru explorarea vaginului fetițelor și pense obișnuit folosite în O.R.L. Anestezia generală am folosit-o numai în 1/5 din cazuri. Injectarea de hialuronidoză (hyason) la baza himenului este utilă, permițind dilatarea inelului himeneal. După extragerea corpilor străini, de cele mai multe ori vaginita dispare, nefiind necesar alt tratament. Nu se administrează în vagin sau pe cale generală, concomitent sau ime-

Scanned with OKEN Scanner

diat după extragerea corpilor străini, antibiotice, recomandate, totuşi, de unii autori (Bret, Longhin), deoarece nu grăbesc vindecarea şi pot provoca vulvo-vaginite micotice.

După extragerea corpilor străini, leucoreea dispare în aproape toate cazurile. Cînd persistă, am observat de multe ori o incompletă „curăţare" a colposistemului, prezenţa fragmentelor mici, rămase din corpul străin extras (vată, bucăţi de stofă etc.). Spălarea repetată a vaginului cu o soluţie uleioasă de vitamina A sau apă oxigenată, introduse cu ajutorul unor ace fără vîrf, duce la eliminarea fragmentelor rămase. Dacă leucoreea persistă şi avem convingerea că au fost extraşi corpii străini, ea se tratează ca o vaginită nespecifică. Într-un caz, la o fetiţă de 4 ani cu hipogamaglobulinemie congenitală, la care leucoreea a persistat, după extragerea din vagin a unor fragmente de plante, am pus în evidenţă o ulceraţie în fundul vaginului (fig. 12.21).

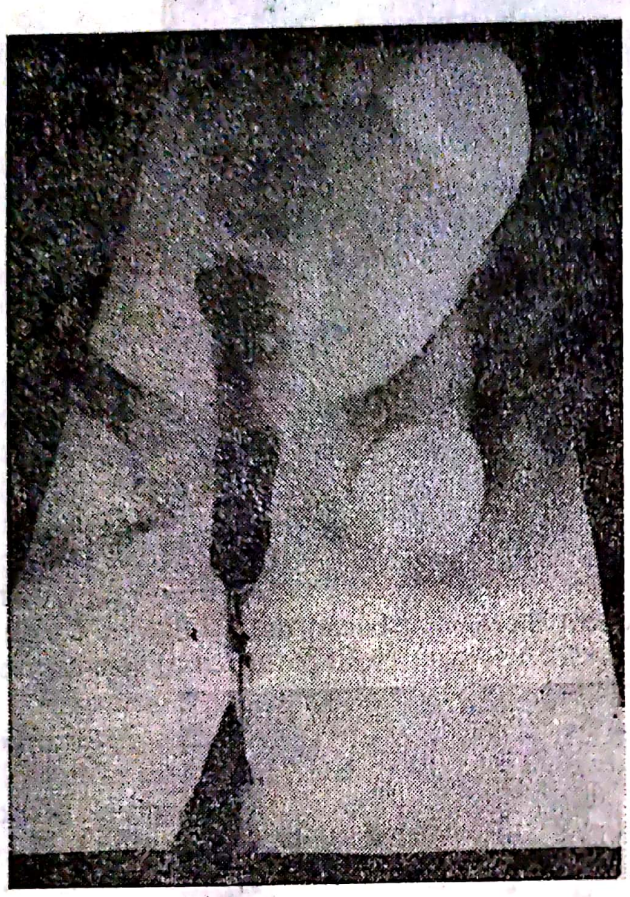


Fig .12.21. — Ulceraţie în fundul vaginului la o fetiţă de 5 ani, care se consultă pentru leucoree.

12.6.3. Oxiuroza vaginală

Boala este determinată de Enterobius vermicularis (oxiurul vermicular), un nematod de dimensiuni mici, femela lungă de 1 cm—1,5 cm, iar masculul de 0,5 cm.

Enterobius se localizează în porţiunea inferioară a intestinului subţire. După maturarea ouălor, oxiurul femelă, gravid, migrează către orificiul anal şi depune ouăle în regiunea perianală, vulvară sau chiar în vagin. Depunerea ouălor are loc, de obicei, în timpul nopţii, „la căldura patului". În momentul depunerii ouălor, datorită mişcărilor oxiurului şi lichidului perienteric eliberat de acesta, apare prurit perianal. Fetiţa se scarpină, inconştient, în timpul somnului şi transportă ouăle şi chiar oxiuri în vagin ; odată cu aceştia transportă microbi fecali din regiunea perianală. O parte din ouă rămîn pe mîini sub unghii, de unde ajung din nou în gură, apoi în intestin şi ciclul reîncepe. *Vulvo-vaginita determinată de Enterobius vermicularis este cauzată, deci, de prezenţa oxiurului în vagin, care aduce cu el şi floră intestinală şi de microbii fecali transportaţi de fetiţă, din regiunea anală, la nivelul vulvei, în timpul scărpinatului.*

Frecvenţa acestei vaginite este de 2% pînă la 8% din fetiţele cu leucoree. Parazitarea vaginului cu oxiurul vermicular este mai frecventă, după unii autori (Gandefrey, 1974), dar trebuie multă atenţie şi şansă pentru

Scanned with OKEN Scanner

punerea diagnosticului ; cel mai mare număr de cazuri observate, indică faptul că invazia tractului genital feminin este descoperită întîmplător.

Localizarea vulvo-vaginală a oxiurului determină *tabloul clinic* al unei vulvo-vaginite. Vulva și vaginul hiperemiate, cantonează o leucoree muco-purulentă, gri-gălbuie în cantitate variată. În regiunea vulvară, perineală și perianală, este posibil să se constate soluții de continuitate. În formele mai vechi vulvita se poate complica cu o dermită eritematoasă sau papulo-veziculară.

Diagnosticul de vaginită cu oxiuri se pune pe constatarea ouălor de paraziți în vagin.

Tratamentul de bază este cel antihelmintic. Concomitent sau după vindecarea oxiurazei se tratează infecția vulvo-vaginală ca vulvo-vaginită nespecifică. Leziunile vulvare se tratează prin comprese cu soluție de acid boric 2% sau badijonare cu violet de gențiană 1%. Regiunea perianală va fi spălată, zilnic, cu săpun, după care se va întinde un strat subțire de precipitat galben de mercur 1–2%.

12.7. Erori în diagnostic și tratament

La fetițe, mult mai frecvent decît la adulte, se pot face **greșeli de diagnostic și tratament.**

• *Renunțarea la anamneză și reducerea consultației numai la recoltarea secreției vaginale pentru examen de laborator* (examen care, de cele mai multe ori, pentru diagnostic, are un aport mai mic decît anamneza). La fetițe, anamneza făcută cu blîndețe, cu conștiinciozitate, are, uneori, o valoare inestimabilă. În multe cazuri diagnosticul sugerat de ea, rămîne neschimbat după investigațiile ulterioare. Exemple : fetița povestește că înainte cu 5–10 zile de apariția scurgerii albe i s-a introdus un obiect în vagin sau că simptomele au apărut după un tratament cu antibiotice sau după ce a fost luată de un necunoscut etc.

• *Recomandarea examenului „cito-bacteriologic al secreției vaginale și antibiograma" fără a consulta în prealabil fetița este o greșeală.* Fetița poate să nu prezinte o inflamație vaginală, scurgerea care pătează chilotul este de multe ori urină, pruritul acuzat poate fi un pretext pentru masturbare, leucoreea poate fi determinată de prezența unui corp străin în vagin etc. Examenul cito-biocenotic, în aceste cazuri, nu are nici o valoare, iar antibiograma din secreția vaginală nu servește la nimic, aproape niciodată. Pe buletinul de analiză poate figura un germene saprofit, iar indicarea unui tratament după antibiogramă poate determina o rupere a echilibrului în biocenoză, și implicit o vaginită.

• *Fără cunoașterea noțiunilor elementare despre ecosistemul vaginal la fetițe,* fără noțiuni legate de cele patru schimbări care au loc în biotop și biocenoză pînă la pubertate etc., nu vom recolta secreție din locul cel mai potrivit, nu vom solicita medicului de laborator cele mai indicate examene, nu putem interpreta un buletin de analiză etc.

• *Medicul de laborator trebuie informat* despre vîrsta fetiței (un rezultat normal pentru vîrsta de 5–7 ani indică o stare patologică pentru

Scanned with OKEN Scanner

13–15 ani), locul de unde s-a făcut recoltarea, date din anamneză etc. Acestea îl vor ajuta mult, simplificîndu-i sarcina, atît de complicată uneori.

• În timpul examinării vulvei, *tracțiunea laterală a labiilor mici pentru vizualizarea vulvei și a unei porțiuni din lumenul vaginal, poate determina soluții de continuitate la nivelul comisurii posterioare a vulvei*, care se contaminează cu microbi din vagin. Corect efectuată, trăgînd ușor de labii posterior și lateral, manevra este foarte utilă ; se constată starea vulvei, a himenului și a treimei externe a vaginului și, uneori, prezența unui corp străin.

• *Efectuarea tactului vaginal cu un singur deget*, în loc de cel rectal este o greșeală, care denotă lipsă de pricepere și deontologie medicală. Nu este recomandat tactul vaginal nici la fetițe cu orificiul himeneal larg sau chiar rupt, care susțin că sînt virgine. Sînt cazuri în care se face tact vaginal cu un singur deget la paciente de 15–18 ani, cu soluții de continuitate ale himenului, dar care susțin că sînt virgine și medicul este învinuit de ruperea himenului.

• *Prescrierea unui tratament numai pe baza buletinului de analiză* adus de un părinte, semnat, uneori, de un asistent medical sau de un biolog ; buletinul de analiză, chiar corect efectuat, poate avea aceeași formulare în cazul unei vulvite, în cazul unei vulvo-vaginite, cînd un corp străin este prezent în vagin sau chiar în cazul unui neoplasm de vagin. Medicația prescrisă numai pe baza buletinului de analiză, de cele mai multe ori, nu ajută fetița și compromite pe medic.

• Cînd pe buletinul de analiză, la fetițe între 1 și 10 ani se pune *diagnosticul de trichomonază*, trebuie făcută o anamneză amănunțită, iar examenul cito-biocenotic trebuie repetat. Din experiență personală, pe buletinele de analiză prezența parazitului este semnalată relativ frecvent, iar cazurile reale de trichomonază, între aceste vîrste, sînt excepționale. Chiar cînd fetița contractează parazitul prin contact ante portas, acesta, în vaginul prepuber, nu se poate dezvolta și este eliminat din ecosistem.

• *Neinvestigarea mamei în cazul unei vulvite micotice recidivată* ; reinfectarea de la mamă explică, uneori, eșecul tratamentului.

• *Punerea diagnosticului de gonoree* de medicul de laborator sau de medicul consultant, în cazul cînd pe frotiu (pe buletinul de analiză) este constatată prezența diplococilor Gram negativi intra- și extracelulari. De cele mai multe ori la fetițe, infecțiile vulvo-vaginale sînt produse de alți germeni din genul Neisseria, în afară de gonococ (N. falva, subfalva, perfalva, sicca, cataralis, mucosa), pe care fetița îi transportă în vagin din gură sau din nas și care, pe lama colorată Gram, sînt identici cu N. gonorrhoeae ; pot fi diferențiați prin culturi.

• În vulvo-vaginitele rebele la tratament, *examenul coproparazitologic* pune, uneori, în evidență prezența oxiurilor.

• Dacă vulva fetiței nu este hiperemiată și *examenul citobiocenotic este normal*, în general nu trebuie făcut tratament.

• De multe ori, tratamentele recomandate în vulvo-vaginitele fetițelor de alți medici în afară de ginecologi, sînt fără acțiune sau *prezintă risc iatrogen*, datorită insuficientelor cunoștințe de ginecologie, în general și de ginecologie pediatrică în special.

Scanned with OKEN Scanner

• O greşeală în defavoarea micii bolnave este *ascunderea adevărului părinţilor*. Aceştia trebuie corect informaţi despre boala copilului, cu toate că, uneori, suportă greu adevărul despre fetiţa lor, care, de exemplu, a contractat o boală transmisibilă pe cale sexuală. Spunînd adevărul părinţilor şansele ca tratamentul să fie corect aplicat cresc, riscul recontaminării scade şi se previne, cu mai multe şanse, o sarcină nedorită.

• Tratamentul cu metronidazol, fasigyn sau antibiotice trebuie aplicat ţinînd seama de greutatea fetiţei.

• *La fetiţele cu corpi străini în vagin am observat cele mai multe greşeli : • diagnosticul se pune, în medie, la 8 luni după ce fetiţa a consultat primul medic ; • se fac numeroase analize* : o fetiţă din vaginul căreia s-a extras un fragment de material plastic dintr-o jucărie, a făcut 86 de analize, cu care s-a prezentat la cabinetul de ginecologie infantilă ; • *tratamente foarte variate prelungite*, de cele mai multe ori, cu antibiotice ; unele fetiţe sînt spitalizate de mai multe ori, la altele spitalizarea durează mai multe luni pentru o presupusă afecţiune renală sau, mai rar, pentru pubertate precoce ; • *repetarea colpografiei* este neindicată, deoarece iradierea ovarelor fetiţei are urmări neprevizibile ; se va repeta, dacă nu poate fi înlocuită cu o ecografie şi numai cînd considerăm că beneficiul este mult mai mare decît riscul. Cînd corpul străin se observă în partea externă a vaginului nu se va mai efectua colpografia ; • *încercarea de extragere a corpului străin fără instrumentar adecvat* este laborioasă şi poate traumatiza fizic şi psihic fetiţa.

Scanned with OKEN Scanner

13.

VULVO–VAGINITA ATROFICĂ

Este definită ca o inflamație a epiteliului vaginal atrofic.

Există trei perioade în viața femeii în care vaginul este atrofic : de la aproximativ o lună după naștere pînă în premenarhă, în timpul alăptării și după menopauză.

În acest capitol ne vom referi numai la vaginita atrofică din postmenopauză ; dintre femeile în climaterium cu vulvo-vagiintă, 30% prezintă vaginită atrofică.

Termenul de vaginită atrofică este mai potrivit decît cel de vaginită senilă, deoarece leziunea este o atrofie a epiteliului vaginal. Vaginitele atrofice sînt rezultatul insuficienței hormonale, cu abraziunea straturilor celulare, aplatizarea pliurilor vaginale, diminuarea fibrelor elastice, dispariția glicogenului și ridicarea pH-ului. Această definiție dată de J. Broux rezumă circumstanțele de apariție, aspectul anatomopatologic și lasă să se prevadă semnele funcționale.

Insuficiența hormonală postmenopauzică antrenează, mai mult sau mai puțin precoce, o distrofie vulvo-vaginală ; aceasta este legată esențial de carența estrogenică, produsă după menopauză naturală, castrare chirurgicală sau radioterapie. Grosimea epiteliului descrește la una sau două rînduri de celule ; cantitatea de sînge care ajunge la vagin este scăzută ; nutriția celulelor epiteliale este afectată ; cantitatea de glicogen din celule este diminuată ; pH-ul crește de la 4,5 la neutru sau alcalin ; cutele vaginale dispar, mucoasa apărînd netedă uscată. Aceste modificări ale mediului abiotic, determină o modificare radicală în structura vechii biocenoze, determină apariția unei populații microbiene noi ; odată cu dispariția bacililor lactici, apare o floră abundentă compusă din stafilococi, proteu, Klebsiella, Escherichia, streptococi, Clostridium, specii de micoplasmă. Biocenoza obișnuit patogenă cu Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Gardnerella vaginale se dezvoltă greu în acest mediu, datorită sărăciei celulelor în glicogen.

Scanned with OKEN Scanner

Simptomele vaginitei atrofice sînt aceleaşi ca în vaginita nespecifică, la care se adaugă cele tipice vaginitei atrofice, dispareunia şi sîngerarea în timpul toaletei şi a raporturilor sexuale ; mucoasa fragilă poate sîngera şi în timpul examenului cu speculul sau cu valvele.

Diagnosticul este relativ uşor ; vaginul prezintă la inspecţie o mucoasă palidă, uscată, cu pliuri şterse, cu elasticitatea pereţilor scăzută ; cînd este infectată, este hiperemiată, foarte fragilă ; îngroşarea pliurilor indică edem. La microscop, în exsudatul vaginal relativ abundent, pe preparatul proaspăt sau colorat, se constată un număr mare de celule intermediare şi parabazale.

Tratament : În vaginita atrofică se face acelaşi tratament ca în vulvovaginita nespecifică, la care se adaugă estrogeni, aceştia favorizînd reconstituirea rapidă a epiteliului vaginal.

Estrogenii se pot aplica local în ovule, în pomadă sau cremă sau pe gură ; preparatele de estriol sînt cele mai indicate. Unii autori recomandă adăugarea progesteronului în ovule, care, pe un epiteliu preparat de estrogeni, favorizează dezvoltarea stratului intermediar şi reapariţia glicogenului, substrat necesar implantării lactobacilului. Adăugarea de bacili Döderlein vii, liofilizaţi în timpul sau după tratamentul estrogenic, după unii autori este utilă. Terapia cu estrogeni se face 1–2 luni. Coteaţă şi colab. (1984), prin tratament balnear (spălături vaginale şi tampoane vaginale), obţin ameliorări în 85% din vaginitele atrofice tratate.

Vaginita atrofică postpartum. Rar, după o naştere, se constată vaginite care prezintă acelaşi aspect ca vaginita atrofică ; mucoasa vaginală este lucioasă, congestionată, acoperită cu ulceraţii şi întovărăşită de o scurgere purulentă.

Microscopic apare un epiteliu vaginal subţire infiltrat cu neutrofile.

Este clasic considerat, că atrofia este de origine hormonală.

Pundel concluzionează, după cercetarea corelaţiei dintre modificările histologice ale epiteliului vaginal şi cele citobiocenotice din biotop, că modificările inflamatoare preced modificările epiteliului, deoarece singur tratamentul cu antibiotice vindecă vaginita. Administrarea estrogenilor este foarte utilă, determinînd proliferarea epiteliului.

14.

VAGINITA EMFIZEMATOASĂ

Semnalată de Huguier, în 1847, descrisă în detaliu pentru prima dată de Braun, în 1861, vaginita emfizematoasă este o afecțiune benignă, caracterizată prin multiple chisturi gazoase pe mucoasa vaginală și cervicală. Această leziune, care a avut peste 20 de denumiri, a rămas cunoscută în literatură sub numele de vaginită emfizematoasă — denumire dată de Zwifel în 1877.

Vaginita emfizematoasă este rar întîlnită. Dintre autorii care au prezentat cele 155 de cazuri adunate de Herman și Gardner și apărute în literatură pînă în 1974, 71% au publicat numai cîte un singur caz. Abel găsește 8 cazuri în Departamentul Patologic al Universității din Statul Michigan, pe o perioadă de 17 ani ; Oliver observă 3 cazuri în 10 ani ; iar Negashima constată 3 cazuri pe 3 804 autopsii făcute într-o perioadă de 9 ani. În literatura românească este publicat un singur caz (Ciucă și Singer, 1974). Incidența este mai mare la femeile gravide și la cele cu trichomonază uro-genitală.

Etiologia și patogenia acestei afecțiuni rămîn obscure și controversate, în ciuda multiplelor investigații. Încercările de a izola un organism sau de a transfera boala la animale nu au reușit. Majoritatea cazurilor descrise au fost însoțite de trichomonază, iar unele cercetări conduc la sugestia că vaginita emfizematoasă este o manifestare a vaginitelor cu Trichomonas vaginalis. Newton (1960) arată, de altfel, că parazitul poate produce gaze în țesuturile submucoase ale cobaiului și crede că el poate fi agentul etiologic al vaginului emfizematos.

Manifestări clinice : examenul cu speculul pune în evidență, în afară de leucoree în cantitate și de aspect variabil, pe peretele vaginal sau/și pe exocol, bule de volum variabil, de la un bob de mei la unul de mazăre, cu conținut gazos, cu suprafața albicioasă. Între bule, peretele vaginal este ușor hiperemiat. Aspectul bulelor se modifică de la o zi la alta. Înțeparea

Scanned with OKEN Scanner

bulelor se însoțește de un zgomot sec, asemănător cu cel produs de ruperea unei membrane întinse ; după spargerea lor rămîne o cavitate neregulată.

La tactul vaginal se constată o consistență buretoasă, neregularități ale mucoasei vaginale sau/și ale exocolului depresibile, mai mult sau mai puțin întinse.

Fig. 14.1. — În corionul mucoasei vaginale se găsesc cavități fără lichid sau elemente celuuare (col H.E., x 30).

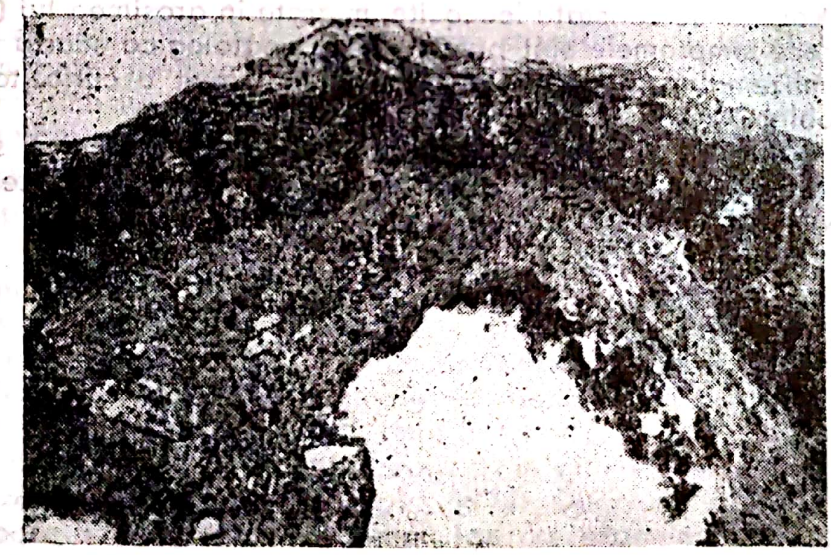


Fig. 14.2. — Sub epiteliul ușor acantozic, cavității chistice, cu peretele tapetat de celule gigante scințiale, multinucleate ; infiltrat inflamator în corion (col H.E., x 100).

La *examenul histopatologic* al fragmentelor recoltate din peretele vaginal se constată, cu un obiectiv mic, epiteliul scuamos acantozic, acoperind un corion plin de cavități chistice (fig. 14.1), cu infiltrate inflamatoare mai dense în vecinătatea cavităților (fig. 14.2). La un măritor mai puternic se constată că aceste cavități nu conțin elemente celulare sau lichid și sînt

Scanned with OKEN Scanner

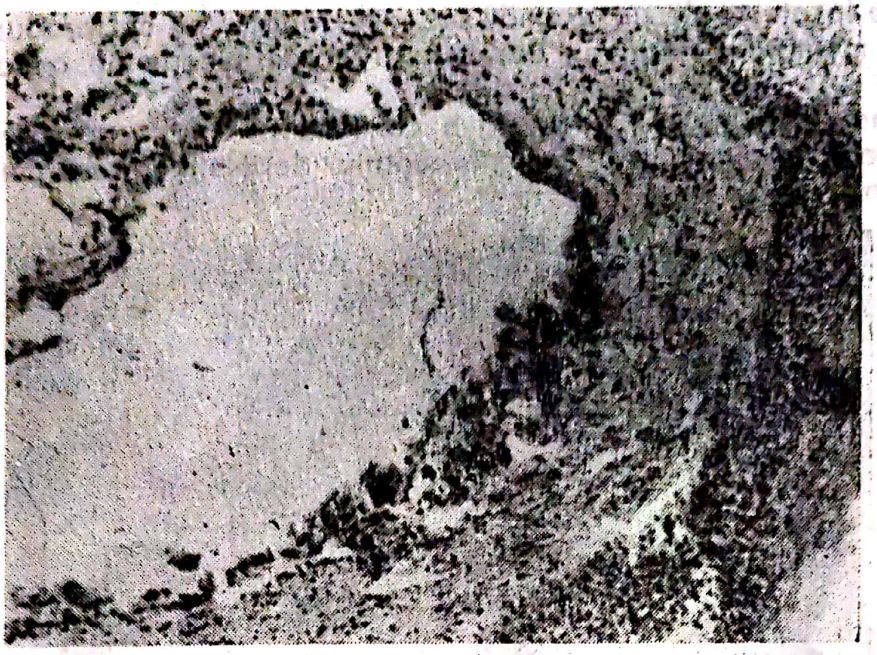


Fig. 14.3. – Numeroase celule gigante scinţiale, multinucleate, tapetează peretele cavităţilor (col H.E., x 200).

înconjurate de celule gigante sinciţiale, multinucleate (2–10 nuclei), P.A.S. negative, fără vacuole (fig. 14.3). În jurul acestor cavităţi se remarcă condensări fibroase. Infiltratele inflamatoare sînt de tip cronic, alcătuite predominant din elemente limfoblastice şi histiocitare. În unele porţiuni ale epiteliului vaginal se constată leucocite, migrate în grosimea lui (exocitoză).

Deoarece simptomele sînt puţine, starea patologică scurtă şi limitată, vaginita emfizematoasă a fost considerată mai mult o curiozitate clinică, decît o problemă terapeutică.

Tratamentul este cel efectuat pentru vaginita nespecifică sau pentru trichomonază, cînd parazitul Trichomonas vaginalis este prezent. În 10–14 zile se vindecă şi spontan.

Scanned with OKEN Scanner

15.

VULVO-VAGINITA ALERGICĂ

Originea alergică a leucoreilor este invocată şi apare demonstrată în 20% din cazuri pentru Rust, în timp ce această origine este considerată foarte rară de cea mai mare parte a autorilor europeni. Înainte de a vorbi de originea alergică a vulvo-vaginitei, trebuie căutat cu grijă existenţa unui factor local, în special o leziune cervicală şi de a examina partenerul.

Mucoasa vaginală ca şi mucoasa aparatului respirator sau digestiv, poate fi sediul reacţiilor alergice ; datorită structurii sale histologice, însă, ea devine mai rar hipersensibilă, hiperergică. Fixarea anticorpilor de vagin, sensibilizarea acestui organ, este favorizată de diverşi factori locali de natură inflamatoare, chimică, hormonală etc.

Vaginita alergică este declanşată de un alergen exogen a cărui poartă de intrare poate fi mucoasa vaginală, aparatul respirator şi aparatul digestiv.

Orice medicament sau substanţă chimică, care acţionează direct asupra mucoasei vaginale, poate juca rolul alergenului, cu acţiune de contact. Între colpitele de contact întîlnite am constatat un aspect foarte asemănător clinic cu vaginita emfizematoasă, pe care nu l-am găsit în literatură, la o pacientă de 34 de ani, care a introdus în vagin, timp de 4 zile consecutiv, chinină, în scop contraceptiv ; am numit acest aspect *vaginită pseudoemfizematoasă* (Ciucă şi Singer, 1974). După a 4-a zi de folosire a chininei, apare o leucoree abundentă, iar la examenul cu speculul se constată pe mucoasa vaginală un eritem difuz, presărat cu elemente papuloase, veziculoase şi bule izolate, dar, mai ales, confluente, cu conţinut gazos ; aspectul este al unei vaginite emfizematoase, alături de bule apărînd însă papule şi vezicule. Examenul cito-biocenotic al exsudatului vaginal indică frecvente celule descuamate, frecvente leucocite şi o floră microbiană polimorfă. Culturile efectuate pe bulion indică prezenţa unui stafilococ şi proteu, iar cele pe mediul V.F., absenţa anaerobilor. Examenul

Scanned with OKEN Scanner

histopatologic infirmă diagnosticul de vaginită emfizematoasă, leziunile fiind predominant în epiteliu ; (în vaginita emfizematoasă bulele sînt în corion). Examenul histopatologic al fragmentelor recoltate arată prezența a numeroase bule și vezicule, de mărime variabilă, localizate în grosimea epiteliului (fig. 15.1). Veziculele și bulele conțin leucocite polimorfonucleare, eozinofile și limfocite. La un măritor mai puternic se constată (fig. 15.2) că epiteliul prezintă un marcat edem intercelular (spongios) și intracelular, în special în jurul veziculelor. Celulele stratului cornos sînt acoperite de un depozit fibrinos și de numeroase leucocite polimorfonucleare, care sînt prezente și în grosimea epiteliului (exocitoză). Dermul subiacent prezintă o moderată vasodilatație și infiltrate inflamatoare, formate din leucocite polimorfonucleare, eozinofile și limfocite situate predominant perivascular.

Simptomele și leziunile au dispărut la o săptămînă după începerea tratamentului local, cu ovule cu estrogeni, sulfamidă și lactoză.

Alergenii care pătrund *pe cale respiratorie* pot declanșa o vaginită alergică. Hansen (1940) prezintă un caz în care leucoreea era declanșată de mirosul de naftalină.

Orice aliment sau medicament care se resoarbe *prin tubul digestiv* în calitate de alergen, poate cauza o leucoree alergică. Adelsberger și Munter (1934) au observat o leucoree abundentă după consumarea de lapte și caș. Urbach (1937) a observat apariția leucoreei după consumarea cărnii și dispariția ei după eliminarea alergenului.

De multe ori vaginita alergică apare concomitent cu alte manifestări clinice ; sînt bolnave la care leucoreea apare concomitent cu o urticarie generalizată sau cu rinită alergică.

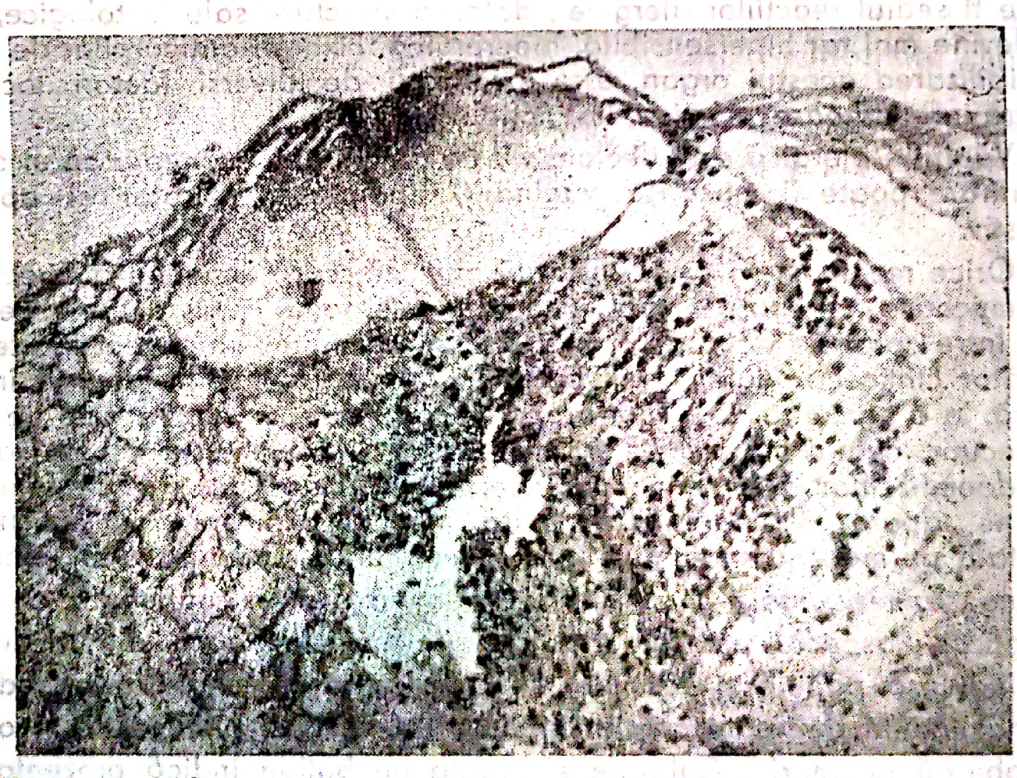


Fig. 15.1. – În grosimea epiteliului original, vezicule de formă și mărime variabile, pline cu lichid (col H.E., x 80).

Fig. 15.2. — Cavități interaepiteliale, marcat edem intracelular și exocitoză în epiteliul din jurul lor (col H.E., x 100).

Manifestările clinice sînt cele ale unei vaginite nespecifice, caracteristic pentru starea alergică, fiind prezența celulelor eozinofile în exsudatul vaginal.

Pentru *stabilirea diagnosticului anamneza* poate fi de un ajutor deosebit. Un argument decisiv pentru originea alergică a leucoreei îl constituie *prezența în exsudatul vaginal a celulelor eozinofile*, caracteristice stărilor alergice. Diagnosticul este ușurat prin constatarea simultaneității leucoreei cu alte manifestări alergice.

Tratamentul este cel al vaginitei nespecifice, eliminarea alergenului, administrarea de calciu și antihistaminice.

Scanned with OKEN Scanner

16.

BARTHOLINITA ȘI SKENITA

Bartholinitele, infecții ale glandei descrise în 1677 de Gaspar Bartholin, nu au constituit o preocupare primordială pentru cercetătorii specialității noastre.

Patologia glandei Bartholin (GB) este aproape exclusiv de origine infecțioasă.

În *etiologia infecțioasă* au fost incriminați mulți microbi. Pentru diagnosticul etiologic, puroiul sau fluidul obținut prin aspirație, după puncționare cu un ac sau prin incizia abcesului trebuie examinat direct, pe lama colorată și efectuate culturi pentru aerobi și anaerobi. Puroiul este sărac în substanțe necesare multiplicării microbilor și bacteriilor, prezente în număr redus, cresc greu în culturi mai ales dintr-un abces mai vechi. În aceste cazuri examinarea microscopică a puroiului poate fi un ghid, în alegerea chimioterapiei, atunci cînd se consideră necesară. Kehrev (1929) și Jeffcoate (1967) constată, în majoritatea cazurilor, gonococul. Adunînd din literatură 225 cazuri publicate de Pearson (1970), Mayer (1977), Wren (1977) și Blum (1980), la care puroiul a fost recoltat prin puncție transcutanată, am constatat că la 6–8% conținutul a fost steril. Cel mai frecvent s-au izolat sușe de saprofiți vaginali, deveniți patogeni. Escherichia coli în aproximativ 40% din cazuri, stafilococul anaerob în 30%, Bacteroides fragilis în 20%, proteusul în 5–7%. Mai rar s-au pus în evidență stafilococ și streptococ aureu ; uneori 2–3 germeni erau asociați. Neisseria gonorrhoeae nu a fost constatat în nici un caz, cu toate că se spunea că gonococii sînt cauza majoră a abceselor GB. Sînt rare publicațiile în care se raportează izolarea gonococului ; Lee și colab. (1977), de exemplu, aspirînd puroiul din 34 de GB, constată Neisseria gonorrhoeae în 4 (11,8%) abcese, Stokes (1974) consideră Mycoplasma, agentul patogen care produce cel mai frecvent abcesul glandei, iar Ansel (1981) în 34 din 45 Bartholinite (69%) constată anaerobi ; cel mai frecvent coci anaerobi – Peptococcus, Peptostreptococcus și Bacteroides ; în 26% din abcese s-au izolat numai anaerobi iar în rest asociați cu aerobi. În ultimii ani s-au descris abcese ale GB produse de Clostridium

Scanned with OKEN Scanner

perfringens. Lee şi colab. (1977) cultivind lichidul obţinut prin puncţie din 12 *chiste* ale GB în 10 cazuri (83,3%) nu au izolat nici un microorganism. Culturile uneia din aceste aspirate a conţinut anaerobi. Gram-pozitivi, Proteus morgani, streptococi nehemolitici, streptococi alfa-hemolitici şi Stafilococcus epidermoides. În celălalt aspirat s-au izolat Gardnerella vaginale, coci anaerobi Gram-pozitivi, enterococi, streptococi alfa-hemolitici şi Mycoplasma hominis.

Se poate concluziona, de acord cu alţi autori, că infecţiile GB în perioada actuală prezintă un spectru bacteriologic variat. Culturile pot fi sterile (foarte probabil în infecţii determinate exclusiv de Mycoplasma şi Chlamidii, care nu au fost determinate), sau prezintă suşe de microbi diverşi, în culturi pure sau mixte, în majoritate aparţinînd florei vaginale potenţial patogene ; aproape toţi microbii din vagin aerobi şi anaerobi pot determina inflamaţia glandelor. Gonococul nu joacă un rol în abcesele GB sau constituie o excepţie. Înainte de apariţia sulfamidelor şi penicilinei, cînd nu se identificau nici anaerobi şi mycoplasme, predomina etiologia neisseriană.

Uneori *se poate bănui agentul cauzal după aspectul puroiului.* Stafilococul produce necroză rapidă a ţesutului glandular şi supuraţie precoce, cu o cantitate mare de puroi, gălbui, cremos. Streptococul beta-hemolitic, tinde să difuzeze rapid în ţesuturi cauzînd edem intens, eritem, o necroză relativ mică şi un exsudat seros, subţire. Bacteriile anaerobe produc necroză şi un puroi brun, urît mirositor, în cantitate mare.

Infecţia are loc pe cale descendentă, prin canalul excretor, interesînd mai mult canalul decît acinii glandulari ; rar implantarea microorganismului are loc pe cale sanguină sau limfatică. Obstrucţia inflamatoare a canalului are drept consecinţă formarea unei retenţii mucoase, infectată sau nu.

Patogenie. Infecţia glandei Bartholin începe ca o celulită difuză, acută, inflamatoare, cu hiperemie, edem şi infiltrat leucocitar, aceasta fiind urmată de necroză, lichefiere, acumularea de leucocite şi debriuri, supuraţie, colectarea puroiului şi formarea abcesului.

În funcţie de organismul infectant, abcesele mici pot dispare complet, ele pot fi încapsulate gradat şi puroiul acumulat persistă în stare latentă sau abcesul creşte continuu şi se produce o ruptură la suprafaţă, prin care se scurge puroiul. Această scurgere este repede colonizată cu microorganisme din regiunea vulvo-vaginală ; culturile bacteriene, în aceste cazuri, arată o floră mixtă dar nu şi diagnosticul etiologic al infecţiei ; *culturile efectuate din puroiul scurs din abces nu sînt utile pentru determniarea germenului care a cauzat infecţia.*

Formele clinice sînt numeroase, abcesul glandei şi chistul fiind cel mai frecvent întîlnite.

Abcesul se constituie rapid. Ca semne funcţionale bolnava prezintă stare generală uşor alterată, durere intensă, febră, jenă la mers. Ca semne obiective se constată o tumoare renitentă în grosimea labiei mari, dureroasă la palpare, cu edem şi roşeaţă locală ; fluctuenţa arată că tumoarea conţine puroi, dar absenţa ei nu indică faptul că glanda nu este infectată. Adenopatia inghinală este rar prezentă. Orificiul glandei este vizibil datorită hiperemiei iar la exprimarea lui, între index şi police apare o picătură de puroi. Crepitaţia, constatată la acest nivel, este semn patognomonic

Scanned with OKEN Scanner

pentru infecția cu Cl. perfringens, dar acest semn poate apărea la diabetice și în infecția cu E. coli. Diabeticele pot prezenta numai simptome minime, dar procesul se poate întinde în straturile profunde provocînd necroze ; la ele abcesul trebuie considerat o maladie potențial mortală. Patru bolnave din cele 6 descrise de Roberts și Hester (1976), prezentau crepitații și la 3 intervenția a fost fatală ; numai excizia largă a țesutului necrotic le salvează viața. Goodmin (1978) descrie un caz de bacteriemie fatală în cazul unei infecții a GB cu Bacteroides.

În abcesele glandei Bartholin poate exista o leucocitoză polimorfonucleară în sîngele periferic.

Chistul apare ca urmare a unui abces sau al unui proces inflamator lent, care se dezvoltă fără zgomot. Bolnava se prezintă la medic pentru creșterea în volum a labiei ; formațiunea este mobilă, nedureroasă. Evoluția este adesea complicată de suprainfecție, de unde reiese necesitatea intervenției. *În forma indurată* glanda este mărită de volum, palpabilă, fibroasă, foarte puțin dureroasă. *În forma canaliculară* glanda nu se palpează.

Diagnosticul se pune, în general, ușor pe baza semnelor clinice. Diagnosticul cu ultrasunete util în depistarea formațiunilor chistice, nu este folosit pentru dagnosticarea afecțiunilor inflamatoare ale GB. Citratul de galiu radioactiv (^{67}Ga) este selectiv concentrat în ariile supurate. Teoretic, în scop de cercetare, această metodă, utilă în determinarea abceselor pulmonare, hepatice, splenice și tiroidiene, poate fi utilizată și în determinarea abceselor GB.

Diagnosticul diferențial. În forma acută, nefistulizată, afecțiunea se poate confunda cu limfangita acută, erizipelul vulvar, abcesul sau flegmonul labiei, edemul cronic labial, abcesul perianal cu edem vulvar, chist al canalului Nück situat în partea anterioară a labiei mari (aceste chisturi, fără comunicare cu tegumentele se infectează excepțional). *În forma indurată* trebuie eliminate afecțiunile tuberculoase, tumorile benigne (adenofibromul) și adenocarcinomul care este excepțional (în literatura românească s-a descris un singur caz — Vasiliad și Ciucă, 1978).

Complicații. Abcesul GB constituie o infecție de focar, de unde microorganismele sau toxinele trec în circulația sanguină în mod intermitent, determinînd boli de sistem. Propagarea infecției se poate face prin limfatice, determinînd limfangite și limfadenite. Propagarea pe cale venoasă duce la tromboflebită, bacteriemie, embolii septice și infecții sistemice diseminate (Hirschmann, 1983). Stafilococul, Streptococul și Bacteroides sînt cunoscuți pentru frecvența cu care produc leziuni vasculare de acest tip. Carson și Smith (1980) descriu o septicemie cu E. coli, cu șoc toxico-septic, cu punct de plecare de la abces mic al GB, în care s-a constatat o identitate serologică a microorganismului din sînge și din puroiul glandei infectate.

Tratament. Infectarea glandelor poate fi determinată de mulți piogeni, dar identificarea lor bacteriologică cere timp, fapt pentru care tratamentul trebuie instituit înainte de cunoașterea rezultatului culturilor. În plus, Bartholinitele sînt în general afecțiuni chirurgicale.

Abcesul glandei Bartholin este sărac vascularizat, puțin permeabil pentru medicamentele antimicrobiene și fără mecanisme de apărare.

Scanned with OKEN Scanner

pentru infecția cu Cl. perfringens, dar acest semn poate apărea la diabetice și în infecția cu E. coli. Diabeticele pot prezenta numai simptome minime, dar procesul se poate întinde în straturile profunde provocînd necroze ; la ele abcesul trebuie considerat o maladie potențial mortală. Patru bolnave din cele 6 descrise de Roberts și Hester (1976), prezentau crepitații și la 3 intervenția a fost fatală ; numai excizia largă a țesutului necrotic le salvează viața. Goodmin (1978) descrie un caz de bacteriemie fatală în cazul unei infecții a GB cu Bacteroides.

În abcesele glandei Bartholin poate exista o leucocitoză polimorfonucleară în sîngele periferic.

Chistul apare ca urmare a unui abces sau al unui proces inflamator lent, care se dezvoltă fără zgomot. Bolnava se prezintă la medic pentru creșterea în volum a labiei ; formațiunea este mobilă, nedureroasă. Evoluția este adesea complicată de suprainfecție, de unde reiese necesitatea intervenției. *În forma indurată* glanda este mărită de volum, palpabilă, fibroasă, foarte puțin dureroasă. *În forma canaliculară* glanda nu se palpează.

Diagnosticul se pune, în general, ușor pe baza semnelor clinice. Diagnosticul cu ultrasunete util în depistarea formațiunilor chistice, nu este folosit pentru dagnosticarea afecțiunilor inflamatoare ale GB. Citratul de galiu radioactiv (^{67}Ga) este selectiv concentrat în ariile supurate. Teoretic, în scop de cercetare, această metodă, utilă în determinarea abceselor pulmonare, hepatice, splenice și tiroidiene, poate fi utilizată și în determinarea abceselor GB.

Diagnosticul diferențial. În forma acută, nefistulizată, afecțiunea se poate confunda cu limfangita acută, erizipelul vulvar, abcesul sau flegmonul labiei, edemul cronic labial, abcesul perianal cu edem vulvar, chist al canalului Nück situat în partea anterioară a labiei mari (aceste chisturi, fără comunicare cu tegumentele se infectează excepțional). *În forma indurată* trebuie eliminate afecțiunile tuberculoase, tumorile benigne (adenofibromul) și adenocarcinomul care este excepțional (în literatura românească s-a descris un singur caz — Vasiliad și Ciucă, 1978).

Complicații. Abcesul GB constituie o infecție de focar, de unde microorganismele sau toxinele trec în circulația sanguină în mod intermitent, determinînd boli de sistem. Propagarea infecției se poate face prin limfatice, determinînd limfangite și limfadenite. Propagarea pe cale venoasă duce la tromboflebită, bacteriemie, embolii septice și infecții sistemice diseminate (Hirschmann, 1983). Stafilococul, Streptococul și Bacteroides sînt cunoscuți pentru frecvența cu care produc leziuni vasculare de acest tip. Carson și Smith (1980) descriu o septicemie cu E. coli, cu șoc toxico-septic, cu punct de plecare de la abces mic al GB, în care s-a constatat o identitate serologică a microorganismului din sînge și din puroiul glandei infectate.

Tratament. Infectarea glandelor poate fi determinată de mulți piogeni, dar identificarea lor bacteriologică cere timp, fapt pentru care tratamentul trebuie instituit înainte de cunoașterea rezultatului culturilor. În plus, Bartholinitele sînt în general afecțiuni chirurgicale.

Abcesul glandei Bartholin este sărac vascularizat, puțin permeabil pentru medicamentele antimicrobiene și fără mecanisme de apărare.

Scanned with OKEN Scanner

Folosirea antibioterapiei și chimioterapiei specifice, modifică rar atitudinea terapeutică. Administrarea foarte precoce a medicamentelor, reduce incidența abcedării, dar o dată supurația apărută, terapia antimicrobiană nu este capabilă să vindece infecția și maschează modul clasic de formare al abcesului.

Imposibilitatea drogurilor de a pătrunde într-o regiune supurată, explică, în parte, eșecul terapeutic. *Introducerea directă a antibioticelor în jurul glandei infectate, nu este un procedeu curativ, medicamentul nedifuzînd în focarul purulent.*

Un exsudat inflamator este un mediu relativ sărac pentru multiplicarea bacteriilor. Deoarece acțiunea bactericidă a penicilinei și a cefalosporinelor se exercită numai asupra multiplicării organismelor, *lipsa de acțiune a antibioticelor asupra microbilor din abcesul GB, poate fi legată de starea de inactivitate metabolică a microorganismelor.* Cu toate că mecanismul acțiunii bacteriene diferă de al penicilinei și agenți bacteriostatici ca tetraciclina și cloramfenicolul, sînt incapabili de a eradica microbii în faza statică (de staționare) a înmulțirii. Prin definiție, aceste droguri inhibă numai multiplicarea microbilor (dar această multiplicare în GB infectată este foarte lentă) și nu exercită o acțiune letală directă. Moartea organismelor în unele infecții depinde și de alte mecanisme. Pentru majoritatea bacteriilor piogene, fagocitoza este unul din cele mai importante din aceste mecanisme și; în absența fagocitelor sau în împrejurări care inhibă activitatea lor, medicamentul bacteriostatic este relativ inofensiv. *În cavități cu lichid, în special în mediul unui abces, nefavorabil metabolismului bacterian, fagocitoza este mult redusă.* În ciuda inhibiției multiplicării bacteriene, organismele pot rămîne în stare latentă, supraviețuind o perioadă lungă de timp. *Este posibil ca aceste două circumstanțe, descreșterea multiplicării bacteriene și diminuarea fagocitozei, să facă infecția GB relativ rezistentă la terapia antimicrobiană.*

Prin tratamentul antibacterian se poate spera prevenirea supurației dacă este administrat foarte precoce sau prevenirea difuzării abcesului ; acesta nu substituie *tratamentul chirurgical care rămîne pe prim plan.* Folosirea exclusivă a tratamentului medicamentos în bartholinite, este una din greșelile cele mai întîlnite.

Puncția este paleativă. Este indicată excepțional pentru golirea temporară a unui abces dureros sau în tensiune. Recidiva este regula. Puncția poate fi cauza suprainfecției chistului. Puncționarea și golirea unui abces este indicată numai în timpul travaliului, prevenind în acest fel ruperea lui în cursul nașterii și infectarea fătului.

Aplicarea de căldură pe suprafața inflamată diminuează durerea și, adesea, la începutul inflamației, vindecă sau ameliorează celulita, fără supurație. Dacă necroza țesutului a început, aplicarea căldurii facilitează localizarea procesului și acumularea puroiului, făcînd posibile incizia și drenajul într-un timp mai scurt (Hirschmann și Petersdorf, 1983).

În faza supurată este indicată *incizia largă* pe partea mucoasă a labiei mici, urmată de drenaj sau meșarea strînsă a cavității cu meșe îmbibate în apă oxigenată sau soluție de rivanol, care se etxrage după 48 de ore. În aproximativ jumătate din cazuri recidivează. *Incizia țesutului infectat înainte de abcedare nu este indicată.* Ea nu ameliorează simptomele și

Scanned with OKEN Scanner

poate uşura difuzarea infecţiei. Pentru aceste motive este necesar să aşteptăm pînă cînd abcesul „coace", se localizează şi „face un cap".

În chisturile glandei Bartholin fistulizate *exereza glandei* este metoda de elecţie. Rămîne un spaţiu a cărei hemostază este uneori dificilă. Cicatrizarea are loc prin umplere progresivă cu ţesut conjunctiv. Drenajul este, adesea, util. Cînd ablaţia glandei s-a realizat în totalitate, sechelele sînt inexistente, cicatricele vicioase sau dureroase sînt excepţionale.

Marsupializarea este preferată de mulţi ginecologi. Se fixează la piele marginile unei deschideri largi făcute în glandă. Prin această „fereastră" se elimină ţesutul necrozat.

La femeile gravide tratamentul se aplică numai în caz de urgenţă, dat fiind riscul anesteziei generale şi mai ales acel al hemoragiei, datorat stazei venoase şi hipervascularizaţiei.

Complicaţiile postoperatorii sînt recidiva şi hemoragia. Cînd excizia glandei nu a fost realizată în totalitate, sau în cazurile în care abcesul a fost numai incizat, persistă un focar rezidual, punct de plecare pentru un abces sau pentru formarea unui chist, care necesită o nouă intervenţie. *Hemoragia* poate fi dată de un defect în hemostază sau de rănirea corpilor cavernoşi. Se formează un hematom al lojei care poate difuza spre rădăcina coapsei ; volumul lui necesită, uneori, transfuzie sau extragerea cheagului. Pentru prevenirea hemoragiei unii ginecologi efectuează exereza după infiltrarea locală de adrenalină şi tamponarea lojei cu un balonet (sonda Folley) lăsat pe loc 48 de ore.

Skenitele

Inflamaţia glandelor Skene are etiologie asemănătoare cu a Bartholinitei.

În *forma acută* se produce un abces periuretral, cu tumefiere întinsă *periuretrală*, cu congestia şi edemul epiteliului canalicular. Aceste forme evoluează spre abcedare. *În forma cronică* singurul simptom este apariţia de puroi din interiorul glandelor la exprimarea digitală. În formele cronice se pot observa mici tumorete de o parte şi de alta a uretrei ; la exprimarea lor apare o secreţie purulentă.

Abcesul periuretral se incizează iar formele cronice se tratează cu antibiotice.

BIBLIOGRAFIE

1. ABUREL E., ZERVOS G., RUSU A., TITEA V., PANĂ S. – *Microbiologia (Buc.)*, 1963, 8, 2, 145.
2. ACKERS P. J., LUMSDEN R. H. – *Soc. Méd. Paris*, 1978, septembrie, 109.
3. ACHIM V., MARINA D., LALIF M., STOIAN M. – *Obstet. şi Ginec.*, 1983, 3, 247.
4. ACHIM V., SANDU F., MATEESCU R. – Conduita în cazul rupturii premature a membranelor în cursul ultimului trimestru de sarcină, Comunicare la al IX-lea Congres Naţional de *Obstetrică şi Ginecologie, Craiova*, mai–iunie, 1984.
5. ACHIM V., GEORGIAN M. – Colpita distrofică, Raport la al IX-lea Congres Naţional de *Obstetrică şi Ginecologie*, Craiova, mai–iunie, 1984.
6. ADLER M. – *Brit. med. J.*, 1983, 287, 1 529.
7. AKUNT K., ERZINKIAN L. – *Akus. i Ginek.*, 1984, 9, 53.

Scanned with OKEN Scanner

8. ALEMAN (dascăl) – Manuscris conceput între 1848 şi 1901, Institutul de Folclor, Bucureşti.
9. ALBESCU I., CIUCĂ TR., MIHALACHE V. – *Obstet. şi Ginec.*, 1962, 6, 531.
10. ALESSANDRESCU D., DUMITRU I., BĂNCEANU G. – *Obstet. şi Ginec.*, 1976, 2, 193.
11. ALESSANDRESCU D. – Aspecte patofiziologice ale infecţiei cu punct de plecare uterin, Raport la al IX-lea Congres Naţional de Obstetrică şi Ginecologie, Craiova, mai–iunie 1984.
12. ANGELESCU V., BÎRLOIU R., CIUCĂ TR. – Ann. paediat. (Basel), 1968, 22, 322.
13. ANGHELESCU S. – *Microbiologia (Buc.)* 1983, 28, 2, 97.
14. ANKIRSKAIA S., ERMOLENKO N. – *Akus. i Ginek.*, 1982, 5, 21.
15. ANKIRKAIA A., EZHOVA L., MATNEEVA N. – *Akus. i Ginek.*, 1984, 9, 18.
16. ANTONESCU ŞT. – Tratamentul gonoreei, Raport la al III-lea Congres Naţional de Dermatologie, Bucureşti, 1974.
17. ANTONESCU ŞT., ANGHELESCU M. – Aprecieri critice asupra tratamentului actual al gonoreei, Coraport la Consfătuirea cu tema „Probleme actuale privind infecţia gonococică", Galaţi, septembrie 1979.
18. ANTONESCU ŞT., ANGHELESCU M. – Aprecieri critice asupra tratamentului actual al gonoreei, Comunicare la Consfătuirea cu tema „Probleme actuale privind infecţia gonococică", Galaţi, 1979.
19. ANTONOVA AL., BATURINA F. N. – *Akus. i Ginek.*, 1981, 12, 39.
20. ARDELEANU I., SÎRBU P., CIUCĂ TR., TEODORESCU I., LANDESMAN V. – *Clostridium perfringens* în tractul genital feminin, Comunicare la Simpozionul cu tema „Date actuale despre biologia bacteriilor anaerobe", Bucureşti, 1975.
21. ARDELEANU I. – *Obstet. si Ginec.*, 1984, 3, 211.
22. AURAUX M. J. – *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1981. 9, 2, 33.
23. BĂDĂNOIU AL., TOMA D., TOLEA I., TALIR A. – *Derm. Vener. (Buc.)*, 1982, 1, 29.
24. BAKULEVA L., NESTEROVA A., JAKUTION M., SURSKAYA O., MUSEI F. – *Akus. i Ginek.*, 1984, 9, 24.
25. BĂLĂŞEL V. – Versuri populare româneşti ceremonioase, Edit. Ramuri, Craiova, 1943.
26. BALLY A. – Doctorul practic sau Dicţionarul de medicină, igienă şi farmacie populară, Imprimeria jud. Ialomiţa, Călăraşi, 1882.
27. BALDSON M., TAYLER G., PEAD L. – *Lancet*, 1980, 6, 9 501.
28. BALOWS A. – Anaerobic Bacteria. Charles C., Thomas, Springfield, 1975.
29. BARRASSO R., IONESCU M., QUINZAT D. – *Rev. franç. Gynéc.*, 1985, 1. 1.
30. BELL T. – *Ann. intern. Med.*, 1982, 96, 924.
31. BERNAILLE M. – *Gaz méd. Fr.*, 1981, 88, 28, 3 944.
32. BENNETT J. – Harrison'S principles of internal medicine ; ed. 10, Edit. McGraw-Hill Book Company New York, 1983.
33. BITTNER J., ARDELEANU J. – *Arch. roum. Path. exp., Microbiol.*, 1965.
34. BITTNER I. – *Infection*, 1980, 2 (suppl.), 117.
35. BITTNER J., VOINESCU A., ANTOHI M., MUNTEANU V., ARDELEANU J. – Bacteriile anaerobe în septicemia postabortivă, Comunicare la al IX-lea Congres Naţional de Obstetrică şi Ginecologie, Craiova, mai–iunie, 1984.
36. BÎLBÎIE V., POZSÁR N. – Bacteriologie medicală, Ed. Medicală, Bucureşti, 1984.
37. BLANC R. – *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1978, 2, 89.
38. BLANC R. – *Rev. franç. Gynéc.*, 1985, 1, 61.
39. BLANCO J, DIAZ K. – Amer. J. Obstet. Gynec. 1985, *152*, 3, 278.
40. BLUM M., ELIAN I. – *Rev. franç. Gynéc.*, 1980, 7, 371.
41. BLAUSTEIN A. – Pathology of the Female Genital Tract, Springer Verlag, New York, 1977.
42. BOHBOT M. J., SIBOULET A. – *Vie méd.*, 1981, 11, 758.
43. BOLOGA V. – Istoria medicinii universale, Ed. Medicală, Bucureşti, 1970.
44. BONISSOL GH. – *Bull. Soc. Méd., Paris*, 1980, 8, 6, 155.
45. BOTHENBERG R. – *J. Amer. med. Ass.*, 1976, 235, 1, 49.
46. BADIAJINA N. – *Akus. i Ginek.*, 1983, 3, 39.
47. BRANSCH M. – *Monitorul Medical*, 1867, VI, 74.
48. BRĂTESCU GH. – Aspecte ale concepţiei folclorice despre boală – Despre medicina populară românească, Ed. Medicală, Bucureşti, 1970.
49. BRET J., COIFFARD P. – *Rev. Prat. (Paris)*, 1967, 32, 4, 1 515.
50. BRISSION Y. – *Méd. et Arm.*, 1983, *11*, 6, 523.
51. BROWN W. – *Ann. intern. Med.*, 1982, 6, 931.
52. BRUCE W. A., CHADWICK P., WILLETT S. – *J. Urol. (Baltimore)*, 1981, 126, 5, 625.

Scanned with OKEN Scanner

98. COLȚOIU AL. – Medicația antiinflamatorie, imunosupresivă și antineoplazică în dermatologie, Ed. Medicală, București, 1980.
99. COLȚOIU AL. – *Derm. Venerol. (Buc.)*, 1981, 1, 59.
100. COLȚOIU AL., MATEESCU D., POPESCU S. – Dermato-venerologie, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1983.
101. COJOCARU I. – *Derm. Vener. (Buc.)*, 1981, 1, 25.
102. COJOCARU I. – *Derm. Vener. (Buc.)*, 1982, 2, 135.
103. CONDREA I. A. – Bolile tinichilor, ale băşicii udului şi ale organelor sexuale, Folklorul medical român comparat cu medicina magică, Casa Şcoalelor, Bucureşti, 1944.
104. CONSTANTINESCU A., ZAMFIRESCU M. – *Obstet. şi Ginec.*, 1985, 2, 143.
105. COSAC P. – Descîntece şi leacuri băbeşti din România, Ed. Scrisul Românesc, Craiova, 1935.
106. CRĂCEA E. – *Bacteriologia (Buc.)*, 1983, 1, 13.
107. CRĂINICEANU GH. – Literatura medicală românească, Ed. Acad. Române, Bucureşti, 1944.
108. DELLENBACH P., MONROZIES M. – *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1978, 2, 158.
109. DNER M., YOUNG T., KATTINE A. – *Acta Cytol.*, 1983, *27*, 3, 285.
110. DUMINICĂ AL. – Medicamente româneşti în tratamentul bolilor infecţioase, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981.
111. DUMITRESCU A., MUREŞAN D. – Complicaţiile şi localizările extragenitale ale infecţiilor gonococice, Coraport la Consfătuirea cu tema „Probleme actuale privind infecţia gonococică", Galaţi, septembrie, 1979.
112. DUGUID D., PARRATT D., TRAYNOR R. – *Brita med. J.*, 1980, *281*, 5, 534.
113. EDLINGER E. – *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1979, 7, 3, 53.
114. EFTIMESCU N. – *Derm. Vener. (Buc.)*, 2, 121.
115. ELIAS A., DRĂGAN I., DRĂGAN R., DRONKA S., TIRITEU L. – *Bacteriologia (Buc.)*, 1983, 4, *28*, 365.
116. FELDMAN P. J. – *Gynécologie*, 1984, *35*, 3 bis, 116.
117. FELDSTEIN I., CIUCĂ TR. – *Obstet. şi Ginec.*, 1978, 3, 283.
118. FELDSTEIN I., CIUCĂ TR., VINEŞ H. – *Obstet. şi Ginec.*, 1979, 2, 183.
119. FILEURY F. – *Clin. Obstet. Gynec.*, 1981, *24*, 2, 407.
120. FILIPESCU I., BÎRLOIU R., MATEŞ V., ORĂDEANU L. – *Ginecologie infantilă*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1969.
121. FINEGOLD S. – Anaerobic Bacteria in Human Diseases, Academic Press, New York, 1977.
122. FRIEDRICH E. – *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1985, *152*, 3, 247.
123. GASTAFSON T., SWINGER G., ANITA M. – *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1982, *143*, 4, 360.
124. GAUDEFROY M., BECQUET M. – *Gynéc. prat.*, 1974, 4, 347.
125. GAVRILESCU M. – *Derm. Vener. (Buc.)*, 1982, 2, 105.
126. GIBBS R., BLANCA J., CISTONEDO Y. – *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1982, *142*, 2, 130.
127. GILLES R., MONIF R. – *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1982, 143, 480.
128. GOWAN W., HAYES G., ROVAES G., LEYDON J. – *J. Urol. (Baltimore)*, 1984, *131*, 3, 613.
129. GOROVEI A. – Descîntecele românilor, Studii de folklor, Bucureşti, 1931.
130. GOLDEMBERG L., HUMPHREY L. – *J. Amer. med. Ass.*, 1983, *250*, 4, 513.
131. GRIGORIU R. – Medicina poporului, *Analele Academiei Române*, Seria II, *XXX*, Institutul de Arte Grafice „Carol Göbe", Bucureşti, 1907.
132. GUINAN M., DAN B., GUIDOLTTI R. – *Ann. intern. Med.*, 1982, 6, 944.
133. GUMP R., ZUSPAN F. – *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1984, 150, 8, 917.
134. HAIMOVICI I., CIUCĂ TR., MERCOVICI A., BERCOVICI A. – Tratamentul afecţiunilor ginecologice în staţiunile balneare din R.P.R., Ed. Medicală, Bucureşti, 1958.
135. HAIMOVICI I., CIUCĂ TR., BERCOVICI A., POPA A., BÎRLOIU R., MIHALACHE V. – *Obstet. şi Ginec.*, 1961, 3, 253.
136. HOLMES K., HANDSFIELD H. – Harrison's principles of internal medicine, ed 10, Edit. McGraw-Hill Book Company, New York, 1983.
137. HIRSCH A. H., DECKER K. – *Infection*, 1980, 2 (suppl.), 195.
138. HORWATH G., UJVAVY E., BIRO I., PETER M. – *Derm. Vener. (Buc.)*, 1976, 1, 33.
139. HOULNE P., LAROT M., GRISLAIN J. – Infections genitales de la neissance à puberté, Les XXV-ème Assies Françaises de Gynecologie, Masson et Cie, Paris, 1971.
140. HUGGINS G., PRETI G. – *Clin. Obstet. Gynec.*, 1981, 2 (suppl.), 355.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte : **Dr. M. Țundrea**
Tehnoredactor : **Ștefănache Mihai**

Bun de tipar : 14.IV.1986.
Formatul : 16/70×100.
Hîrtie : scris I A 70×100.
Coli tipar : 20,5.

Tiparul executat la I. P. „OLTENIA"
Str. Mihai Viteazul, nr. 4
CRAIOVA
Comanda nr. 54

Scanned with OKEN Scanner